

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

118

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Roger JAUNEAU

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Beauvais, le 21 Septembre 1904

LES ACCIDENTS
de la médication aurique

LEUR POLYMORPHISME

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Roger JAUNEAU

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Beauvais, le 21 Septembre 1904

LES ACCIDENTS
de la médication aurique

LEUR POLYMORPHISME

Président de Thèse : M. le Professeur GOUGEROT

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
N.....	Physiologie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
SANNIÉ	Chimie biologique.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.
GASTINEL....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphil- graphie.
VALLERY - RADOT (Pasteur)....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERER....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

LEROUX Anatomie pathologique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FISSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL LAVASTINE. . .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVÉ-SOLAL . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

En hommage de grande reconnaissance pour eux qui m'ont toujours enveloppé de l'affection la plus dévouée. Leur abnégation et leurs sacrifices m'ont permis de devenir ce que je suis.

A MES GRANDS-PARENTS PATERNELS

Trop tôt disparus.

A MES GRANDS-PARENTS MATERNELS

*Dont la vie toute de labeur me sera
le meilleur exemple.*

Avec tout mon cœur.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES

DE L'ASSOCIATION CORPORATIVE ET DU JEUNE MÉDECIN

A MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris ;
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*Qu'il veuille bien accepter l'hommage
respectueux de notre vive gratitude
pour l'honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider cette thèse.*

A MON MAÎTRE

M. LE DOCTEUR RENÉ BURNIER

Assistant de la Clinique Dermatologique
de l'Hôpital Saint-Louis.

*Qui nous a inspiré ce travail et nous
a toujours manifesté la plus vive sym-
pathie.*

*En témoignage de profonde recon-
naissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Stage :

1923-24 : M. le Professeur Fernand WIDAL, Cochin (*In memoriam*).

M. le Professeur DELBET, Cochin.

M. le Docteur GANDY, Lariboisière.

1924-25 : M. le Docteur SCHWARTZ, Necker.

M. le Professeur CLERC, Lariboisière.

1925-26 : M. le Professeur NOBÉCOURT, Enfants-Malades.

Externat :

1926 : M. le Docteur F.-M. CADENAT, Professeur agrégé, Saint-Louis.

1926-27 : M. le Professeur JEANSELME, Saint-Louis.

M. le Docteur Pasteur VALLÉRY-RADOT, Professeur agrégé, Bicêtre.

1927-28 : M. le Professeur Antonin CLERC, Lariboisière.

1928-29 : M. le Docteur Jules RENAULT, Saint-Louis.

M. le Docteur CATHALA, Saint-Louis.

1929-30 : M. le Docteur MOURE. Professeur agrégé, Saint-Louis.

Tous nous ont prodigué la plus vive sollicitude. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A M. LE DOCTEUR EDOUARD PICHON

Avec notre très affectueuse reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR P.-N. DESCHAMPS

*Qui a guidé nos premières études
cardiologiques.*

A M. LE DOCTEUR ARBEIT

En témoignage de profonde gratitude.

A M. LE DOCTEUR MARC ISELIN

*En souvenir de notre dernière année
d'externat.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

MAURICE LEVY, KRIEF, BLAMOUTIER, CAYLA

RENÉ BLOCH

Les accidents de la médication aurique

LEUR POLYMORPHISME

INTRODUCTION

Alors que nous étions jeune externe du Professeur Jeanselme, nous eûmes l'occasion de suivre en ville pendant quelques jours une malade du service, dont nous rapportons l'observation plus loin, qui présentait des phénomènes hémorragiques extrêmement graves survenus après une cure de crisalbine.

L'évolution fatale des accidents nous frappa vivement, et sur l'instigation de notre maître, le Docteur Burnier, qui avait bien voulu nous confier le soin de suivre cette malade, nous décidâmes d'étudier plus en détail les accidents de l'aurothérapie.

Nous voulons rapporter ici le polymorphisme de ces accidents, et après un rappel de la composition des principaux produits utilisés, de l'historique de cette importante question, nous étudierons les différents aspects cliniques sous lesquels ils se présentent ;

publiant en terminant les observations des accidents observés au dispensaire Bazin de la clinique dermatologique de l'hôpital Saint-Louis.

Nous examinerons ensuite le mode d'action des médicaments; le mécanisme pathogénique des accidents nous proposant d'en tirer des déductions pratiques thérapeutiques.

COMPOSITION DES SELS D'OR

Les composés auriques employés en thérapeutique sont assez nombreux et il nous a semblé utile, au début de ce travail, d'en faire un rappel succinct en indiquant leur composition.

On peut les classer en trois grandes catégories : sels minéraux, sels organiques, et or colloïdal.

LES SELS MINÉRAUX, utilisés dès le début de l'aurothérapie, ont surtout été préconisés au Danemark et en France.

La Sanocrysine de Mollgaard (1914) est un thio-sulfate double d'or et de sodium; elle renferme 37, 13 37,2 pour cent d'or. Elle se présente en ampoules où elle peut rester un an sans modification.

La Crisalbine de même formule, utilisée en France, est un sel blanc, cristallisé, très soluble dans l'eau, très stable.

La Thiocrysine a une composition très voisine.

L'école argentine introduit en 1929, dans la formule de la Sanocrysine certaines modifications qui la

rendraient moins toxique. Le nouveau composé, la *Néo-sanocrysine* ou *Quinio-aurol*, contient un nombre supérieur de radicaux hyposulfites : c'est un polyhyposulfite d'or et de sodium.

Enfin, les Italiens utilisent deux sels minéraux dont l'un, le *Sulfocrisol*, a la même formule que la Thiocrysine, et l'autre, l'*Orothiol*, est un aurosulfite de soude.

LES SELS ORGANIQUES sont très nombreux à l'étranger.

Feldt, en Allemagne, présente, dès 1914, l'*Aurocauthan*, corps à formule complexe : kantharidine diéthylendianine, aurocyanide; mais c'est un sel extrêmement toxique dont l'emploi ne s'est pas généralisé.

Le Krysolgan, six fois moins toxique que le précédent, est un amino-auro-mercaptobenzol carbonate de soude; il renferme 50,95 pour cent d'or, et se présente comme une poudre blanche soluble.

Le *Triphal* (Lucius), employé dans les pays de langue allemande et espagnole, est un aurothiobenzimidazol carbonate de soude. Sa teneur en or est de 44 pour cent.

L'*aurophos* (Casella) est un sel aurosodique de l'acide amino-arylphosphineux et de l'acide hyposulfureux. Il se présente sous forme d'une poudre très soluble dans l'eau, moins cependant que le Krysolgan.

Le *Lopion* de Schmidt est un corps complexe où l'or est en combinaison organique à la dose de 39,25 pour cent. C'est une poudre, qu'on dissout dans l'eau

distillée au moment de l'injection: toxique, à manier prudemment.

Les Italiens préconisent deux sels organiques, le *Néocrisol* et l'*Auroiacol*, qui sont des associations d'or et d'arsénobenzène.

En France, Auguste Lumière et Perrin présentent, en 1927, un nouveau corps, l'*Allochrysine*, thiopropanol sulfonate double d'or et de sodium, renfermant 33,73 pour cent d'or métallique. C'est un corps blanc jaunâtre, amorphe, très soluble dans l'eau, insoluble dans les dissolvants organiques, et qui s'emploie en injections intramusculaires.

Enfin, un dernier composé organique français : le *Lipaurol*, est un dérivé de l'acide campho-di-thiocarbonique, très soluble dans l'huile d'olive donnant une liqueur rouge. Il renferme sensiblement 33 % d'or et se présente en ampoules contenant 2 centigrammes d'or métal par centimètre cube.

L'OR COLLOÏDAL est assez peu utilisé; cependant il en existe plusieurs préparations.

Le *Collaurum* (Zambelliti) est une suspension stable et isotonique à un pour mille d'or colloïdal rouge. Il se présente sous forme d'une liquide rouge sombre qui doit être agité avant usage.

Il s'emploie par voie intraveineuse ou intramusculaire, et même par voie buccale, chez les enfants.

En France, quelques composés colloïdaux ont été préconisés, notamment l'*Electrauro*, qui contient 0,10

d'or pour mille, et la *Collobiase d'or*, qui en contient 0,25 pour mille.

Enfin, nous devons signaler une dernière préparation d'apparition toute récente, et qui semble appeler à un grand retentissement, si les espoirs que l'on fonde sur elle se vérifient.

C'est le *complexe savon d'or et d'Osmium* qui réalise, grâce à l'introduction des médicaments sous la forme savon, une association très peu toxique, de diffusion lente, et dont l'affinité pour les tissus est minime.

Maurice Renaud, qui a étudié ce complexe avec beaucoup de précision, et en a pratiqué un grand nombre d'injections intraveineuses, a mis en évidence son pouvoir de destruction vis-à-vis du bacille de Koch et la tolérance parfaite des sujets traités.

Le seul phénomène qu'il signale est la chute tardive, et d'ailleurs modérée, de la tension artérielle.

HISTORIQUE

L'or était déjà employé au xvi^e siècle par Paracelse (1526) contre la phtisie, la scrofule et la syphilis.

Horst en 1624, Pierre de la Poterie en 1645, utilisaient l'or en combinaison avec le mercure; mais cette association ayant provoqué de graves accidents, la médication fut discréditée et tomba dans l'oubli jusqu'en 1810.

On a peu de renseignements sur la formule exacte du produit utilisé, mais les désordres observés venaient probablement de l'impureté des préparations.

Christien en 1810, Pourché, Néligau, puis Koch en 1890, reprirent l'étude des sels d'or; Koch démontre que le cyanure double d'or et de potassium est un bactéricide puissant pour le bacille de Koch; une dilution à un millionième suffit pour empêcher *in vitro* le développement du bacille.

Malheureusement, pour obtenir un même résultat *in vivo*, il fallait utiliser des doses beaucoup plus fortes, doses dangereuses qui firent retomber à nouveau cette préparation dans l'oubli.

Il fallut attendre 23 ans pour que les auteurs reprennent l'étude des sels d'or. Bruch et Glück, en 1913, traitent le lupus vulgaire par le cyanure d'or et de potassium. En 1914, Sainz de Aya et Azna, en Espagne, utilisent le même sel, mais en signalent les effets toxiques.

Gensabaergo Koga et des auteurs japonais l'avait préconisé dans le traitement du lupus. Ce produit très toxique était mal toléré et l'on connaît au moins un cas de mort par ictère grave à la onzième injection.

Feldt en Allemagne, à la même époque, étudie un autre sel, l'Aurocanthan, qu'il abandonne rapidement pour sa toxicité. Cherchant alors des dérivés moins dangereux, il découvre le Krysolgan et le Triphal.

A peu près à la même époque, Mollgaard, de Copenhague, étudie la Sanocrysine.

C'est maintenant la consécration de l'aurothérapie; on s'empresse un peu partout d'appliquer ce nouveau remède, à doses très fortes, et si l'on obtient des guérisons indiscutables, les accidents sont nombreux.

DELLA FAVERA, en 1914, rapporte les observations de 17 malades traités par le cyanure d'or et de potassium. Il note une fréquente élévation de température quelques heures après l'injection.

Bruck et Glück, en 1919, signalent un cas d'ictère grave survenu après une injection de 0,08 gr. de cyanure d'or et de potassium.

Avec la même préparation, PASCINI a observé un

cas d'adynamie avec forte poussée thermique survenant après plusieurs doses de 5 milligrammes.

STAUCHE, après 10 injections pratiquées à intervalle de trois jours, avec une dose totale de 0,34 gr., a eu un cas d'ictère grave avec fièvre à 40° et symptôme d'intoxication métallique suivie de la mort.

UNNA, toujours en 1919, avec le Krysolgan, remarque chez un malade rougeur et œdème de la face avec stomatite.

LEVEN, après une deuxième dose d'un milligramme de Krysolgan pratiquée à 14 jours de la première injection, crampes stomacales, convulsions et mort.

BACKMEISTER, toujours en 1919, avec des doses de Krysolgau de 0,05 gr. à 0,20 gr. répétées tous les 8 ou 10 jours, a eu deux fois exanthème généralisé et métrite hémorragique.

FRANKENTHAL, sur 15 cas traités par le même produit avec des doses de 0,10 gr. à 0,30 gr. répétées tous les 3 à 6 jours, a eu quatre fois des éruptions généralisées.

En 1920, SIMON, après la cinquième injection de 0,10 gr. de Krysolgau, a signalé une stomatite fébrile avec exanthème localisé aux deux mains.

Dans un autre cas, après deux injections de 0,05 gr., il a observé une nouvelle stomatite fébrile avec exanthème généralisé.

RUCKMANN (1920), après trois injections de 0,01 gr., a eu dans un cas une néphrite hémorragique, dans l'autre une violente réaction intestinale.

HARLSSE (1920) rapporte 3 cas de stomatite avec

une dose de 0,10 à 0,20 répétée tous les huit jours.

KOHRs (1921) signale trois cas de stomatite avec une dose de Krysolgau de 0,20 répétée tous les huit jours.

RUCKMANN, toujours avec le même sel, rapporte en 1921 un exanthème généralisé et une stomatite survenus après des doses de 0,20 cgr. répétées tous les huit jours.

BRUHNS, en 1921, publie l'observation d'une femme de 51 ans traitée pour un lupus de la face et des mains par le Krysolgau. La première injection est très bien supportée; 48 heures après la deuxième injection (un milligramme chaque fois) survient une extraordinaire réaction locale avec œdème cyanotique de la figure, s'étendant rapidement au tronc; douleurs vives; haleine fétide; fièvre à 40° et mort rapide. A l'autopsie on trouva un fort œdème de la glotte et des organes médiastinaux; rate petite; hémorragies rénales.

STAVENSTEIN, la même année, rapporte un cas grave de tuberculose pulmonaire et laryngée traitée par 10 injections de 0,05 cgr. de Krysolgan. Au quatorzième jour réaction violente, fièvre à 38°5 suivie d'un abattement très marqué. Huit jours après on constate une méningite typique suivie de l'exitus. L'autopsie n'a pas été pratiquée.

En 1922 MARTENSTEIN, avec des doses de 0,20 à 0,30 cgr. du même sel, a signalé plusieurs exanthèmes qui l'ont amené à diminuer la posologie.

LEUZANN (1922), avec une dose d'un milligramme

répétée tous les huit jours, a observé un cas d'irritation cérébrale.

STEIN signale la même année, avec le Krysolgan aux doses de 0,005 mmgr. à 0,01 cgr. répétées tous les huit jours, un cas d'albuminurie, puis anurie suivie par la mort. L'albumine était apparue après la troisième injection.

BULLEMANN, sur 33 malades traités par le même médicament, a eu 4 exanthèmes généralisés consécutifs à des doses de 0,10 cgr.

TRYB, en 1923, rapporte, après la troisième injection de 0,03 cgr., une réaction thermique suivie d'une aggravation du lupus traité.

LEMNHOF (1923) a observé un cas de néphrite avec exanthème diffus.

FRIED (1923), sur 15 cas traités, signale une grave dermatose sans donner plus de détails.

SCHELLEMBERG (1923), après cinq injections de 0,02 cgr., a remarqué une réaction thermique avec stomatite grave.

REUSS, en 1924, après une première injection de 0,025 mmgr., a eu un exanthème diffus avec état général très touché.

KREUN, après 8 injections, la dernière étant pratiquée avec une dose de 0,01 cgr. de Krysolgan, observe une stomatite sérieuse.

VOLK, après une injection de 0,01 cgr., signale une stomatite avec érythème des muqueuses buccale et vulvaire.

STUHL (1924), sur 73 cas traités par le Krysolgan,

a observé de nombreux accidents; hémorragies utérines; règles troublées; un cas d'avortement; des vomissements fréquents avec douleurs gastriques; enfin des accidents cutanés.

HEISE, en 1925, toujours avec le même produit et avec des doses variant de 0,002 mmgr. à 0,15 cgr., signale des réactions thermiques; un cas de néphrite, avec œdème des jambes; des douleurs dans la poitrine.

KIESS (1925), dans un cas d'érythème persistant de la face, observe, après la deuxième injection de 0,01 cgr., le développement d'une tuberculose miliaire suivie rapidement par la mort.

VOIGT signale, en 1925, deux cas de coma survenus après injection de Triphal. Dans le premier cas, après une première dose de 0,005 mmgr.; dans le deuxième après la troisième piqure (0,025 mmgr.). Régression lente.

ZWERG (1925), avec le Triphal, a observé un cas d'exanthème urticarien.

NACGELI a soigné, en 1926, quatre malades avec la Sanocrysine; il note dans un premier cas un « granuleux annulaire » de la face; dans un deuxième une éruption analogue, à la partie moyenne du dos, disparue en continuant le traitement.

Dans le troisième cas, après la première injection, exanthème rouge clair de la face droite.

Enfin le quatrième malade a présenté un exanthème muculo-papuleux du tronc.

HAUSEN, la même année, également après la pre-

mière injection de Sanocrysine, observe, quatre heures après la piqûre, un exanthème à petites taches disséminé sur tout le corps.

KLEIN, qui a traité deux cas de lupus érythémateux avec l'aurophos, signale un léger vertige et de la céphalée immédiatement après l'injection; albuminurie dans les jours suivants.

GALEMSKI, sur 24 cas traités, a eu à noter un exanthème minime avec le Krysolgan, et une grave dermatose généralisée avec le Triphal.

ROTHMANN signale des phénomènes d'intoxication chez deux malades traités par l'Aurocauthan avec des doses de 0,012 et 0,05 cgr.

BEZANÇON, BRAUN et AZOULAY rapportent, en 1926, des accidents tardifs obtenus avec la Sanocrysine : albuminurie et érythème, ictère.

BERNHARD, chez deux malades traités par la Sanocrysine, a remarqué une réaction immédiate de choc avec chute de la température et de la pression artérielle et menace de syncope.

Parmi les réactions tardives, il a observé dans deux cas un érythème généralisé suivi d'érythrodermie.

Léon BERNARD, en 1926, chez des tuberculeux pulmonaires traités par la Sanocrysine, a signalé deux cas de mort; le premier par méningite tuberculeuse survenue au début de la cure après une dose totale de 4 gr. 025. Le deuxième cas provoqué par intoxication métallique survenu après la onzième injection à la

dose de un gramme. A l'autopsie on trouvait les deux reins augmentés de volume et blancs.

GRAVESEN, PERMICE, SECKER, STRAUGARD et WURZEN publient la même année, dans le livre de Möllgaard, une statistique portant sur 110 malades traités. Ils rapportent 12 cas de mortalité: cinq avec phénomènes de choc, deux avec réactivation des foyers tuberculeux, cinq avec phénomènes d'intoxication métallique. En outre, huit de leurs malades sont morts dans la cachexie.

Cette statistique est vraiment impressionnante et notablement plus grave que toutes les autres; nous pouvons penser que ces accidents mortels sont liés aux fortes doses utilisées 0,50, 1 gr. et 1 gr. 50 par injection répétée tous les deux jours, et au mauvais état général des malades ainsi traités.

Antonio PEYRI, de Barcelone, sur 11 cas traités par la Crisalbine, en 1926, a observé une réaction fébrile dans tous les cas où la dose dépassait un centigramme par kilogramme de poids; un cas d'entéralgie; une toxidermie médicamenteuse intense, et un cas d'ictère.

J. GATÉ, la même année, chez un tuberculeux traité par huit injections de Thiosulfate double d'or et de sodium répétées de huit jours en huit jours avec une dose totale de 1 gr. 60, signale un mois après la fin du traitement une leucokeratose buccale et vulvo-vaginale.

CATTANEO, en 1927, après une dose initiale de 0,0001 de Krysolgan, a observé le réveil d'un vieux foyer

pulmonaire avec hémoptysie, fièvre élevée et mort rapide.

JOERGEN SCHAUMANN et KARL HEDEN ont traité 56 malades par le Krysolgan : ils publient en 1927 dix observations d'accidents cutanés.

Depuis, de nombreuses publications sont venues rappeler l'attention sur le danger de la médication aurique, et nous verrons, au cours de ce travail, que, si les doses ont notablement diminué depuis l'avènement de cette nouvelle méthode thérapeutique, les accidents sont restés très fréquents.

EXPOSÉ CLINIQUE

Pour simplifier l'exposé nous avons adopté une classification qui s'efforce de tenir compte des différentes circonstances au cours desquelles il peut être donné d'observer les accidents de la Chrysothérapie, et de l'aspect clinique différent sous lequel ils se présentent.

En premier lieu nous avons placé les accidents qui surviennent dès la première injection : *accidents de choc immédiat*.

En deuxième lieu ceux qui surviennent à une période quelconque du traitement, et qui peuvent affecter tous les organes : *accidents d'intoxication*.

Enfin, une catégorie particulière, comprenant les *réactions focales* : aggravation, parfois momentanée seulement, des lésions traitées sous l'influence de la médication.

ACCIDENTS DE CHOC IMMÉDIAT

Nous étudierons tout d'abord une catégorie d'accidents qui surviennent avec une physionomie bien spéciale : ils apparaissent très rapidement pendant ou de suite après l'injection, indépendamment de la dose et du médicament utilisés; s'accompagnent en général de modifications du pouls et de la pression artérielle, réalisant un tableau très voisin des états de « choc ».

Ils sont, la plupart du temps, bénins, et nous n'avons relevé dans la littérature qu'un nombre très restreint de cas mortels imputables à cette série d'accidents.

Très souvent, les malades accusent, après la première piqûre, un malaise léger, céphalée, sensation d'étourdissement, de vertige, accompagnée ou non d'élévation de la température. Incident le plus souvent unique, survenant après la première injection et qui ne se reproduira jamais au cours du traitement; d'autres fois, chaque injection de sel d'or est suivie d'un léger clocher thermique apparaissant

deux ou trois heures après et durant de une demi-heure à quelques heures.

Certains malades présentent des nausées, des vomissements, de la diarrhée.

Les phénomènes de choc peuvent être plus accusés et Bernhard signale deux malades. traités par la Sanocrysine, qui après une première injection, présentèrent un malaise intense avec état syncopal, chute de la température et de la pression artérielle.

Wurtzen, après une première injection de 0,50 gr. de Sanocrysine, a constaté une cyanose extrêmement accusée, accrue encore par une petite toux quinteuse. Les injections suivantes, pratiquées aux doses de 0,75 et 1 gr. tous les huit jours, ne furent suivies d'aucun incident.

Avec notre maître, le Docteur Burnier, nous avons vu survenir cette toux quinteuse chez deux de nos malades.

On peut même assister à de véritables crises « nitritoïdes », tant le tableau observé se rapproche de ceux que l'on peut voir après des injections d'Arsénobenzol. C'est la première fois que nous rencontrons une similitude entre ces deux agents thérapeutiques; nous aurons l'occasion d'en reparler souvent; cependant nous insistons dès maintenant sur l'identité des accidents auriques avec ceux des Arsénobenzènes.

Giona Nardi rapporte l'observation d'un malade traité pour érysipèle de la face avec le Collaurum. Après la première injection pratiquée à la dose de 2 cmc., à peine la seringue déposée, le malade accuse

une sensation de malaise général, avec oppression vive, congestion du visage; la langue et le front se cyanosent; les yeux sont injectés. Ce tableau persiste plusieurs minutes, puis le visage devient extrêmement pâle, — à l'exception de la partie malade, — baigné de sueurs froides; le malade est complètement prostré.

Une heure après survient un frisson qui s'accompagne d'une élévation de la température à 38°8; état persistant une demi-heure.

Le lendemain on pratique à nouveau une deuxième injection intraveineuse de 2 centimètres cubes de Collaurum qui n'est suivie d'aucun phénomène alarmant; on note seulement une sensation de froid sans frisson et sans élévation de la température.

Flarer et Peracchia signalent une observation analogue où, immédiatement une première injection de 0,01 cgr. de Krysolgan, survient une rougeur vive de la face accompagnée de palpitations et de malaise général. Rapidement à cet état congestif du visage fit suite une pâleur extrême avec pouls petit et mou.

Tous ces phénomènes disparurent dans l'espace d'une demi-heure et ne se reproduisirent jamais dans la suite du traitement.

Jusqu'ici les phénomènes que nous avons étudiés étaient, plutôt que des accidents véritables, des incidents, impressionnants, certes, mais jamais véritablement alarmants.

Et pourtant, les sels d'or peuvent déterminer des accidents immédiats fort graves, heureusement rares.

On a pu observer certains cas de comas non mortels survenus après la première injection de 0,005 mmgr. de Triphal, et nous avons déjà rapporté au chapitre précédent deux cas de mort survenus après les premières doses de sel d'or.

Dans le cas de Leven les accidents ne sont apparus qu'immédiatement après la deuxième injection d'un milligramme de Krysolgan. Tant par leur symptomatologie, donnée incomplètement par l'auteur, que par les conditions étiologiques, on peut considérer cet accident comme un véritable choc anaphylactique.

L'observation de Bruhns est différente, puisque la douleur et l'œdème de la face, la dyspnée, l'élévation de température à 40° et la mort sont survenues 48 heures après une première injection d'un milligramme de Krysolgan.

L'hypothèse d'un grave choc est confirmée par l'autopsie montrant un œdème de la glotte et des organes médiastinaux, une rate petite et atrophique, et de petites hémorragies récentes au niveau des reins.

ACCIDENTS D'INTOXICATION

L'introduction des sels d'or dans l'économie, lorsqu'elle ne provoque pas d'accident immédiat, peut néanmoins s'accompagner de symptômes généraux d'intolérance, ou de symptômes d'intoxication, survenant en général lentement, après un certain temps de traitement. En premier lieu, bon nombre de malades présentent une légère élévation de température après les premières injections, mais il est rare qu'elle empêche la continuation de la cure.

Il en est tout autrement de la sensation de fatigue ou d'asthénie, l'anorexie qu'accusent certains malades et qui se traduit sur la bascule par un amaigrissement progressif. Survenant après la troisième ou la quatrième piqûre, ces symptômes s'amendent souvent en continuant le traitement, et il en fut ainsi dans nos observations V-VII et XI; mais, dans le travail de Flarer et Perachia, nous trouvons deux malades chez qui le traitement à la Sanocrysine dût être interrompu; et Auguste Lumière et Gélibert signalent quatre malades dont l'état général périlait après un

traitement à l'Allochrysine, jusqu'à obliger à le cesser.

On peut admettre dans ces quatre derniers cas, où il s'agissait de tuberculeux pulmonaires, que le traitement institué n'a pas eu d'action favorable et que l'amaigrissement progressif est à imputer aux progrès de la maladie.

Mais, dans les deux cas rapportés par Flarer et Perachia, il s'agissait de malades bien portants atteints de lupus érythémateux et chez qui le traitement aux sels d'or a entraîné l'apparition du mauvais état général. Ce sont là pourtant, il faut le reconnaître, des incidents rares, et nous allons aborder maintenant l'étude des accidents d'intoxication proprement dits.

L'introduction de l'aurothérapie et la vogue dont elle a joui après les travaux de Mollgaard, ont provoqué l'éclosion d'une série d'accidents toxiques très variés. Nous allons essayer d'en préciser la symptomatologie en étudiant successivement les divers appareils.

Accidents rénaux. — Le rein paraît être un des organes les plus sensibles aux sels d'or; il doit être surveillé avec le plus grand soin et il est de règle de pratiquer un examen systématique des urines au début du traitement et même plusieurs fois en cours de traitement. Car si, surprises dès leur apparition, la plupart des albuminuries sont passagères et disparaissent sans laisser de trace par la suspension du

traitement, il faut se méfier des effets d'accumulation qui peuvent entraîner, comme nous allons le voir, des néphrites graves persistant indéfiniment ou pouvant même entraîner la mort.

L'albumine apparaît d'une façon assez précoce ; c'est généralement après la deuxième ou la troisième piqûre qu'elle peut être décelée soit par des symptômes concomittants tels que fièvre légère, céphalée, œdème, sensation de lassitude, soit par un examen systématique des urines à cette période.

Dans l'une de nos observations elle est apparue plus tardivement, après la neuvième injection de Sanocrysine.

En général, son apparition et son degré de gravité ne sont nullement fonction de la dose utilisée.

Ainsi, dans notre observation II, elle est apparue seulement après la neuvième injection et une dose totale de 6 grammes 10 de Sanocrysine ; cependant elle n'existait qu'à l'état de trace et disparut très rapidement.

Par contre, Bonafé rapporte l'observation de deux jeunes filles de 20 à 22 ans, tuberculeuses pulmonaires, mais ni cachectiques, ni même fébriles et qui, après une première injection de 0 gr. 025 de Sanocrysine, présentèrent un gros disque d'albumine dans leurs urines.

C'est là une notion fort intéressante en pratique, et il est bon de savoir que, même avec des doses minimales, on peut déclancher des accidents sérieux.

Lorsqu'on cesse le traitement dès l'apparition de

l'albumine, celle-ci disparaît en général assez rapidement en 10 à 12 jours, sans entraîner d'inconvénient sérieux.

Dans notre observation I, où le traitement fut continué à doses prudentes (5 à 25 centigrammes tous les huit jours), après constatation d'une légère albuminurie, celle-ci persista jusqu'à la fin du traitement, et cinq mois après la première injection de Sanocrysine, la malade fut perdue de vue, ses urines présentant encore une quantité légère d'albumine.

Parfois, le tableau clinique est plus grave ; les urines contiennent de plus grandes quantités d'albumine avec cylindrurie, et on assiste à l'éclosion d'une véritable néphrite aiguë quelquefois hématurique.

Perachia, Ruckmann, Skein en ont signalé des exemples ; et ce dernier auteur a raconté l'histoire d'un malade traité au Krysolgan qui, après la troisième injection de 0,05 cgr., a fait une néphrite aiguë suivie d'anurie et de mort.

L'autopsie n'a pu être pratiquée ; mais on connaît un cas analogue où elle permit de trouver des reins gros et blancs.

Accidents digestifs. — Des troubles digestifs légers : nausées, vomissements, diarrhée, ont été souvent signalés au cours de la chrysothérapie.

Ils surviennent à des périodes variables de la cure, soit isolément, soit précédant une complication du traitement plus rare et qui n'a pas été signalé fréquemment : l'ictère aurique. Brück et Gluck, les pre-

miers en 1919, avaient noté un cas d'ictère grave après injection de 0,08 gr. de cyanure double d'or et de potassium. Stauch ensuite rapporta un autre ictère grave terminé par la mort du malade. Puis Bezançon, Braun et Azoulay, en 1926, décrivirent un ictère sanocrysién.

Dans la suite Roubier et Savoye, Bonafé et Azam, Dumarest et Brette rappelèrent l'attention sur cet accident et en publièrent de belles observations.

L'ictère toxique survient à une période quelconque de la cure; on le signale parfois après une première injection, d'autres fois tardivement après la vingtième; la dose injectée est variable; elle peut être très minime, 0,05 cgr. de Sanocrysine ou plus importante, 0,80 cgr., mais on ne le signale jamais après les très fortes doses.

Le produit injecté a peu d'importance; tous les produits utilisés sont susceptibles de toucher le foie et de déterminer l'apparition de l'ictère. La voie d'introduction ne peut être non plus davantage incriminée, puisque les injections intramusculaires, intraveineuses et même intrapleurales (M. Brette) ont à leur actif des complications hépatiques.

L'ictère est en général précédé de prodromes; ascension thermique, frissons, vomissements, langue saburrale, puis peu à peu se constitue le tableau typique.

Son intensité est variable; on a décrit un ictère léger sans décoloration des matières; un ictère plus intense avec coloration des conjonctives, décoloration

des matières; présence de pigments et sels biliaires dans les urines; prurit violent; et enfin un ictère grave.

Nous résumons l'observation de MM. Bonafé et Azam dont les caractères cliniques nous ont paru très intéressants :

Malade de 23 ans, tuberculeuse pulmonaire, apyrétique, traitée par des injections intramusculaires d'Allo-chrysine. Première injection de 0,10 cg. le 8 février, sans réaction. Deuxième injection de 0,20 cg. le 15 février. Ascension thermique, frissons, céphalée et, quatre jours après, ictère d'abord léger, qui se forme rapidement. Matières décolorées; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, mais des pigments et des sels biliaires en grande quantité. Pas de xanthopsie, mais prurit persistant.

Le foie augmenta d'abord de volume pour déborder de 2 travers de doigt le rebord costal, puis il diminua. La rate n'était d'abord pas perçue, mais elle est actuellement palpable sous les fausses côtes. De plus, un syndrome hémorragique se constitua : hémorragies gingivales, épistaxis, hématoméses peu importantes les 16 et 18 mars, ecchymoses provoquées par le moindre traumatisme.

La température reste élevée au-dessus de 38°. Pas de brachycardie vraie, la malade accuse des palpitations pénibles. Tension artérielle : 12/8 au Pachon. Il n'y a pas d'hémolyse, la résistance globulaire est normale.

Vers les 20, 22 mars, la température baisse légèrement; l'ictère devient moins foncé; mais tous les symptômes persistent encore.

Ainsi ictère grave avec hémorragies, splénomé-

galie et diminution de volume du foie ; l'absence d'hémolyse fait rejeter la pensée de l'ictère hémolyptique auquel avait songé M. Roubier dans des circonstances semblables.

La malade conserve néanmoins un bon état général, sans torpeur, et il semble qu'elle soit sur le point d'entrer en convalescence. Au reste, il n'existe dans la littérature qu'un cas de mort par ictère grave, celui rapporté par Stanek, après dix injections de 0,34 cgr. de Krysolgan.

Dans les autres cas, fort heureusement, la guérison survint assez rapidement, entre 10 et 20 jours.

Accidents nerveux. — Les accidents nerveux de la chrysothérapie ne sont pas extrêmement fréquents ; néanmoins, nous avons déjà rapporté l'histoire d'un malade qui, après une injection de Krysolgan, présentait des douleurs thoraciques, probablement liées à une névralgie intercostale.

Nous avons trouvé également dans la littérature plusieurs cas de sciatique et un cas de névralgie faciale, survenant après plusieurs injections de Sano-crysine.

Accidents oculaires. — Nous nous étendrons avec plus de détails sur les troubles oculaires provoqués par l'or.

Milian avait déjà signalé le cas d'une malade de 24 ans, traitée pour un lupus végétant de la face par 9 injections intraveineuses de Crisalbine et qui, au

cours d'une érythrodermie toxique, avait eu les yeux très gonflés, ainsi que les paupières, tellement gonflées que pendant deux jours elle fut dans l'impossibilité de voir clair.

Une malade de 41 ans, soignée par notre maître le Docteur Burnier, pour un lupus érythémateux de la face, remarque qu'après la cinquième injection de Sanocrysine sa vue est troublée et qu'elle voit les lumières entourées d'un « halo ». Ces troubles persistent 48 heures et s'effacent ensuite; le traitement est interrompu pendant un mois par suite d'une éruption concomittante des mains et des coudes, et lorsqu'il est repris à dose très faible (0,05 cgr.) les troubles oculaires ne reparaissent pas.

En parcourant la littérature on trouve 26 cas de conjonctivites décrites par Edmund à la clinique de Sécher. Tantôt ils furent isolés, tantôt au contraire, comme dans les deux cas signalés plus haut, ils coïncidèrent avec l'éclosion d'une autre complication.

Würtzen, de son côté, constata quelquefois « la rougeur et l'augmentation de sécrétion de la conjonctive, jointes à un léger œdème de la paupière.

Enfin MM. Bonafé et Mollard rapportèrent à la Société d'Hauteville Lompnès, en 1929, deux observations nouvelles de troubles oculaires.

Le premier malade, au cours d'une seconde série de Sanocrysine, représentant un total de 1,20 gr., présenta des douleurs oculaires sourdes, et se plaignit de ne plus pouvoir lire convenablement.

L'examen de l'œil étant négatif, on entreprit une

nouvelle injection; les douleurs s'accrochèrent aussitôt et les troubles de l'accommodation devinrent plus marqués. La suppression du traitement entraîna la guérison rapide.

Dans le second cas, le soir même de la quatrième injection (0,05 cgr. de Sanocryline) la malade accusa, elle aussi, des douleurs oculaires au niveau des deux globes, accompagnées de troubles de l'accommodation : lecture difficile; impossibilité de fixer les objets. Comme les accidents paraissaient se calmer on fit une cinquième injection qui entraîna une aggravation marquée des symptômes. Comme dans le cas précédent les douleurs disparurent, un peu plus lentement en deux semaines environ; mais la malade, deux mois plus tard, était encore gênée pour bien voir.

On peut donc affirmer dans ces deux cas l'origine aurique des accidents, puisqu'une nouvelle injection aggravait les symptômes, qui disparurent par la cessation du déclicament.

Les auteurs pensent qu'il s'agit, moins d'un trouble portant sur le globe oculaire proprement dit, que d'une névrite du sympathique ou du moteur oculaire commun.

Dans tous ces cas il s'agit de troubles oculaires bénins et passagers.

Mais il n'en est pas toujours ainsi s'il faut en croire Sayé, de Barcelone, qui rapporta l'histoire d'une hémorragie de la rétine, et l'observation de MM. Farjou et Pellorce rapportée dans la thèse de Mollard.

Un malade, tuberculeux évolutif, nettement amé-

lioré par une première série de thiocrysine, refuse une reprise du même traitement; il prétendait que chaque injection avait été suivie, pendant dix minutes, d'une cécité complète (vertiges oculaires ? troubles sympathiques ?) et que sa vue avait progressivement baissé depuis le commencement du traitement. Un examen pratiqué à ce moment par le Docteur Pelloué confirme du reste les dires du malade : « l'abaissement de la vision semble certain. »

Signalons en terminant que MM. Bouafé et Mollard traitent par la Sanocrysine une malade atteinte d'iritis tuberculeux, sans avoir remarqué de réaction locale.

« Il sera intéressant, disent-ils, de constater ultérieurement l'action thérapeutique des sels d'or sur cette lésion oculaire, en rapprochant cet effet utile, des réactions nuisibles oculaires de la chrysothérapie. »

Accidents cardiaques. — Nous avons déjà rapporté les troubles cardiaques qui survenaient lors d'une première injection de sel d'or; petitesse du pouls, abaissement de la tension artérielle, palpitations, angoisse; symptômes que l'on pouvait rattacher aux phénomènes de choc.

Würtzen, dans une observation déjà citée, avait remarqué, après une injection de sanocrysine, une cyanose extrêmement accusée et transitoire.

Schmidt, avec le Lopion, a signalé un état de collapsus très grave.

Mais on pourrait aussi noter des troubles cardiaques tardifs, et M. Dumarest en a rapporté une belle observation :

Jeune fille de 28 ans, tuberculeuse pulmonaire, qui reçut à Hauteville une série de 23 injections d'Allochrysine (dose totale 1,38 gr.) du 18 mai 1928 au 15 juin 1929. Elle eut de petites réactions fébriles à 38° lors des premières injections, mais dans l'ensemble le traitement fut bien toléré.

Devant les résultats très encourageants, la malade fut soumise à une nouvelle tentative d'aurothérapie en septembre 1929. Une première injection de Sanocrysine, cette fois, fut faite le 26 septembre, sans réaction. Une seconde injection de 0,05 fut pratiquée le 2 octobre : malaise général, indéfinissable, qui disparut au bout de quelques heures. Troisième injection le 9; à 15 heures on injecte 0,10 gr.; à 20 heures la malade eut un malaise subit, perdit presque connaissance, présenta des tremblements, eut dans la région précordiale une douleur très intense. La température monta à 38°2, le pouls s'éleva à 120 et devint presque imperceptible. La respiration fut très difficile. Au bout de 2 heures 30 les grands malaises se dissipèrent, mais pendant 48 heures la malade resta faible. L'or fut abandonné.

La malade revint en novembre : elle eut un petit malaise sans cause appréciable. Elle partit ensuite pour Saint-Blazieu, où elle fut traitée par le Dr Bacmeister. En décembre, elle eut brusquement une nouvelle crise qui dura 45 minutes. Dans la suite encore un de ces malaises qui se dissipa au bout de deux heures.

Il faut signaler que ces incidents se produisirent sans cause appréciable et sans aucune influence extérieure nette, sauf peut-être celle des changements de temps.

Elles n'eurent aucun rapport avec la vie menstruelle de la malade, ni avec sa digestion.

D'autre part, dans l'intervalle des crises, cette jeune fille présente une dyspnée constante, exagérée par l'effort. Et cependant elle est apyrétique; elle ne montre aucun signe d'évolution pulmonaire.

Le cœur droit n'est pas dilaté, à la radio; les oreillettes sont normales. Il n'existe aucun trouble du rythme. Pas de lésion orificielle. Pas de cyanose.

L'auteur pense qu'il s'agit, dans ce cas, d'un trouble dynamique, portant sur l'innervation cardiaque et imputable à l'intoxication par la Sanocrysine.

Réactions des organes hémolymphatiques.

Nous signalons ici une réaction particulière qu'il nous fut donné d'observer une fois (observ. XI), et que nous avons retrouvé une autre fois, dans la littérature, sous la plume de M. Dumarest.

Dans le cas qu'il rapporte, il s'agit d'une femme de 23 ans, tuberculeuse ancienne, actuellement très bien portante, à qui on fait un traitement d'entretien à l'Allochrysine. Première injection le 28 décembre 1928. La deuxième injection (0,20 cgr.) fut suivie d'une réaction très douloureuse au niveau du siège de la piqûre; et, le lendemain, la malade présenta une tuméfaction ganglionnaire des deux régions carotidiennes. Par la suite survinrent un exanthème scarlatiniforme et un ictère généralisé. Tout rentre dans l'ordre le 3 février. Mais le 10 mars légère hemop-

tysie; le poids se met à baisser et tombe de 7 kilogs; il persiste toujours une adénite carotidienne droite.

Dans notre observation les ganglions carotidiens, également, apparurent après la quatrième injection de Sanocrysine (dose totale 1 gr.), accompagnés de réaction générale et d'une éruption prurigineuse. Tout disparaît en un mois. Il s'agissait d'une malade au bon état général, traitée pour un lupus érythémateux du nez.

Forestier, au cours du traitement de deux cas de polyarthrite chronique, a observé une adénopathie généralisée.

Nous n'avons pu retrouver dans la littérature aucun cas analogue : doit-on attribuer cette poussée ganglionnaire à une aggravation de la maladie ? on peut le discuter chez la malade signalée par Duma-rest, puisque l'état général, jusque-là bon, se mit à décliner. Mais les ganglions apparurent le 3 janvier et l'état général et pulmonaire de la malade ne s'aggrava qu'à partir du 10 mars.

D'autre part, dans notre observation, l'état général ne fut pas altéré.

On peut admettre, par analogie avec ce que nous savons de l'effet toxique des sels d'or sur les divers organes, qu'il s'agit là d'une intoxication du système lymphatique.

Confirmant cette thèse, Jacob et Douady viennent de signaler un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la Crisalbine (1,30 gr. en un peu plus de deux mois).

Du reste, nous retrouvons encore là un des caractères qui rapprochent les accidents auriques des accidents arsénobenzoliques : En effet, Aubertin-Blancstein et L. Lehmann, M^{me} Pouzin, Malègue, Macquin et Fleury ont publié des observations d'agranulocytose arsenicale ou bismuthique.

Et dans certaines de celles-ci, la dose totale de médicament n'avait pas été considérable, et l'angine agranulocytaire était survenue sans autre signe d'intolérance.

Accidents hémorragipares. — Nous avons déjà signalé, au cours de ce travail, certains tableaux hémorragiques survenant au cours d'une intoxication aurique grave : ictère ou néphrite.

Mais on peut les voir se constituer dans d'autres circonstances où ils évoluent pour leur propre compte.

Ils apparaissent en deux circonstances bien distinctes : au début du traitement ou en fin de traitement, parfois même un certain temps après la cessation des injections; mais la notion des accidents hémorragiques précoces nous permet de penser qu'il y a bien une relation de cause à effet entre l'aurothérapie et ces accidents tardifs.

Accidents précoces. — Tout d'abord nous signalerons l'apparition ou le retour des règles chez certaines malades non ou mal réglées.

Chez une de nos malades (Observation XVIII) de

37 ans, réglée habituellement avec beaucoup d'irrégularité et de retard, les règles sont apparues 11 jours plus tôt après une première série de 7 injections de Crisalbine et 3 injections de Lipaurol.

Milian cite une malade de 24 ans qui n'avait pas été réglée depuis 3 ans et qui, après 4 figures de Crisalbine (dose totale 0,40 cgr.), voit reparaitre ses règles en même temps qu'une formidable poussée d'herpès.

D'autres auteurs ont signalé des métrorragies importantes, Perachia, Backmeister, Giona Nardi. Stuhl, en 1924, après quelques injections de Krysolgau à la dose de 0,05 cgr., a remarqué également les mêmes hémorragies; il signale même trois d'entre elles qui ont entraîné l'avortement chez des femmes enceintes.

Giona Nardi a observé une hématémèse, après injection de Collaurum, mais ne donne aucun renseignement.

Dans l'ensemble ce sont là des accidents relativement bénins; on peut en observer de plus sérieux et on a vu plusieurs malades, tuberculeux pulmonaires, il est vrai, mais n'ayant jamais eu de sang dans leurs crachats, faire une hémoptysie après la troisième ou la quatrième injection de sel d'or.

Souvent ces hémoptysies sont le point de départ d'une poussée évolutive grave, si bien qu'il nous semble prudent d'instituer un traitement très doux, sinon de s'abstenir dans les tuberculoses hémoptoïques.

Enfin, parmi les accidents hémorragiques pré-

coces, il convient de ranger certains purpuras, tels les cas rapportés par Farjon et Hudelo, Rabut et Geix.

Dans l'observation de Farjon il s'agissait d'un homme de 30 ans, qui, après les premières injections de Sanocrysine, présenta une éruption purpurique sur le tronc et les membres inférieurs. Ces lésions disparurent en huit jours, mais il persista pendant quelques semaines une coloration subictérique des téguments.

Le malade de MM. Hudelo, Rabut et Geix, atteint de lupus exanthématique, avait reçu trois injections de Crisalbine (0,05-0,07-0,05 gr.), suivies chacune d'une forte réaction thermique. Le malade fait une légère épistaxis.

On essaie alors l'aurophos et le malade reçoit 1 puis 2.5 et 10 milligrammes. Après la dernière injection l'asthénie du malade augmente; l'érythème prend un caractère nettement purpurique, et après une nouvelle figure de 3 mmgr., se généralise prenant par endroits une teinte noirâtre. Apparition d'une hémorragie gingivale. Le malade entre le coma et meurt le lendemain.

Il s'agit dans ce cas d'une forte poussée évolutive du lupus exanthématique, type Pernet, aggravée encore par les phénomènes hémorragiques.

Accidents tardifs. — Ils ont été plus rarement observés; peut-être cela tient-il au fait que, survenant tardivement, ils n'ont pas toujours été rattachés par les auteurs au traitement chrysothérapique.

Cependant Raimondi et Sangiovanni, de Buenos-Aires, publiaient en 1917 une observation de purpura hémorragique. Le malade avait reçu au total 2 gr. 10 de Sanocrysine. Puis, peu après la dernière injection, il avait vu survenir une éruption rouge vineuse sur toute l'étendue de ses téguments. On avait senti le bord antérieur du foie, dur et dilaté, l'examen du sang avait montré un retard de la coagulation et ce syndrome avait mis plusieurs semaines à s'effacer.

MM. Bonafé et Mollard, en 1930, rapportent également l'histoire d'un purpura hémorragique.

Il s'agissait d'une malade de 28 ans qui avait passé son enfance au Sénégal où elle avait contracté une bilieuse hématurique à l'âge de 8 ans. Tout était rentré dans l'ordre et le foie en apparence était normal.

Traitée à Hauteville pour tuberculose fibro-caséeuse bilatérale grave, elle reçut, en novembre 29 une première série de Sanocrysine à doses faibles ($0,025 \times 2 - 0,05 \times 2 - 0,10 \times 2 = 0$ gr. 49). Traitement très bien supporté.

Après un intervalle de six semaines, elle reçoit trois nouvelles doses 0,05—0,05—0,10 cgr. Quatre jours après, en période menstruelle, elle présenta une éruption purpurique typique des membres inférieurs, accompagnée de phlyctères saignantes à la face interne des joues et d'hémorragies gingivales.

En le flux menstruel devient beaucoup plus abondant. Ni fièvre, ni albumine. Foie normal. Tout rentre dans l'ordre lentement.

MM. R. Anicet et Godard signalent, également en janvier 1930, un syndrome de purpura hémorragique très grave, terminé par la mort, chez un tuberculeux pulmonaire atteint d'un pyopneumothorax spontané traité par des injections de Crisalbine intrapleurale.

Nous avons eu l'occasion nous-même, avec le Docteur Burnier, de voir deux malades qui ont succombé de un à quatre mois après la fin du traitement crisalbinique avec un syndrome hémorragique (Observ. IX et IX *bis*).

Ces observations soulèvent un problème pathogénique très intéressant. S'agit-il d'insuffisance hépatique grave, comme on pourrait le penser, chez des malades dont on peut soupçonner à juste titre la fonction hépatique, ou bien s'agit-il d'une véritable action toxique vasculaire.

Nous discuterons ces deux points de vue au chapitre Pathogénie.

Accidents muqueux. — La chrysothérapie a donné naissance à des accidents muqueux bien particuliers qui se distinguent très nettement des accidents semblables provoqués par le bismuth ou le mercure. Parmi eux la stomatite a été le plus fréquemment observé, et pourtant c'est un accident relativement rare : Dumarest et Mollard la rencontrent dans 1,5 % des cas traités. Nous-même l'avons observée chez quatre de nos malades (Observ. V-V *bis*, XV *bis* et XXI) sur 24 observations d'accidents.

C'est, en général, une complication tardive survenant au milieu ou en fin de traitement. Cependant Volk, Heise l'ont signalée après une seule injection de 0,05 cgr. de Krysolgan et même de 0,01 cgr. La plupart du temps accident unique, on l'a vue parfois récidiver et survenir à nouveau lors d'une seconde, d'une troisième ou d'une quatrième série.

Ses caractères ont été bien précisés par Nicolas et ses collaborateurs Lyonnais.

Bien souvent, les malades se plaignent d'un goût métallique dans les minutes qui suivent l'ingestion intraveineuse de sel d'or ; c'est le premier stade de la stomatite qui, quelquefois, n'est pas dépassé, surtout lorsque l'attention est attirée de ce côté.

Dans les cas plus sérieux elle se constitue lentement : le malade se plaignant d'une sensation d'excoriation ; d'abord localisée soit aux lèvres, soit aux gencives, pour envahir ensuite la plus grande partie de la muqueuse buccale et linguale. Car c'est un des caractères de cette complication d'être diffuse.

A l'examen, d'abord érythémateuse, elle recouvre ensuite la muqueuse d'un enduit blanchâtre rappelant le lichen plan. Cet aspect si étrange avait déjà frappé Würtzen, en 1925, qui notait que ses malades semblaient « avoir bu du lait ».

Parfois des ulcérations punctiformes, quelquefois cratériformes, se surajoutent, recouvertes d'un enduit diphtéroïde et entourées de lésions leucokératodermiques.

La stomatite ainsi constituée entraîne une gêne

véritable pour le malade : l'alimentation est difficile, le moindre contact des aliments avec la muqueuse réveillant une douleur aiguë. Il n'y a pas de sialorrhée.

Contrairement aux stomatites bismuthiques ou mercurielles, qui sont des stomatites à fuso-spirilles, les ulcérations auriques ne contiennent pas d'association fuso-spirillaire. Après une période d'état de huit ou dix jours, les lésions s'amendent rapidement lorsqu'on cesse les injections : il est exceptionnel que l'évolution dure plus de trois semaines.

Si nous voulons résumer les caractères de la stomatite aurique, nous pouvons dire avec le Professeur Nicolas : « Stomatite diffuse avec petites ulcérations punctiformes et cratériformes, avec aspect blanc tomenteux de la muqueuse dans l'intervalle des ulcérations. Stomatite occupant toute la surface de la muqueuse buccale et linguale. Stomatite extrêmement douloureuse. »

Telle est la forme habituellement observée, celle qu'on retrouve dans les observations de Wolk, Simon, Heise, Gâté, Richman, Bullman, Abramervitz, Corvisa, etc...

Mais elle peut se présenter sous d'autres aspects plus graves : Schellemborg en 1923, Kren en 1924 rapportent deux cas de stomatite très sérieuse.

Le professeur Corvisa de Madrid signale une stomatite grave ulcéreuse après 8 injections de Sano-crysine.

Auguste Lumière rapporte l'observation d'une

stomatite gangréneuse guérie cependant en trois semaines.

Léon Bernard a vu une stomatite érythémato-pultacée avec glossite marginale ulcéreuse très douloureuse et même une stomatite ulcéreuse avec de profondes pertes de substance.

Enfin, Gaté et Philippe Barral ont décrit un énanthème buccal à type d'Hydroa caractérisé par l'éclosion de bulles très nombreuses sur la langue, les joues et le voile du palais.

Dans le plus grand nombre des cas rapportés par les auteurs, la stomatite se présentait comme un accident isolé ; cependant, elle peut se trouver associée à des symptômes d'intoxication cutanée ou à des lésions de type différent et même à des lésions des autres muqueuses.

Nous verrons, plus loin, les exanthèmes qui accompagnent parfois la stomatite. Le professeur Gougerot, Burnier et Photinos ont rapporté, devant la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, une stomatite suivie d'un lichen plan bucco-lingual et d'un lichen cutané. (Observation XV *bis*.)

Dans la même observation, il existait au niveau de la muqueuse préputiale des érosions lenticulaires recouvertes d'un enduit jaunâtre. Voigt, en 1914, avait déjà remarqué des lésions analogues au niveau de la muqueuse vulvaire, au cours d'une stomatite aurique.

Enfin, Gaté présentait, en 1926, à la Société médicale de Lyon, une malade qui, un mois après une série de 8 injections de sanocrysine, avait une kérato-con-

jonctivite de l'œil droit, une leucokératose vulvo-vaginale, et une stomatite.

Accidents cutanés. — Ce sont les plus connus et les plus fréquents; presque tous les auteurs en ont publié des observations. Le professeur Gougerot et Jean Weil, MM. Lebeuf et Mollard, nous en ont donné récemment deux études cliniques approfondies, auxquelles nous nous rapporterons fréquemment.

Très nombreux au début de la Chrysothérapie, — alors qu'on employait les fortes doses, Begtrup-Hausen les observait une fois sur 3; Zin, 7 fois sur 16; Friedmann, 8 fois sur 36; Codino-Costellin, 14 fois sur 33 malades; — les accidents cutanés devinrent plus rares avec une posologie plus restreinte: en 1927, Sayé les constatait dans une proportion de 18 % des cas. Lebeuf et Mollard, en 1928, dans 6,5 % des cas. Nous relevons, dans nos 23 observations d'accident, 17 cas de complications cutanées que nous expliquerons plus loin.

D'ailleurs, comme d'autres accidents de la Chrysothérapie, ils n'ont pas de rapports obligatoires avec l'importance des doses; on les a vu survenir après des doses minimales; 0,05 et même 0,01 cg. de Sano-crysine.

De même, la nature de l'affection contre laquelle le traitement est dirigé ne joue qu'un rôle très effacé; qu'il s'agisse de tuberculose pulmonaire ou cutanée, de septicémie Landé), de malades atteints d'affections chroniques (Leury ou Frennel), ou d'arthrites défor-

mantes (Farestier), les manifestations sont identiques.

La comparaison avec les accidents cutanés provoqués par les arsenicaux vient à l'esprit et nous verrons qu'elle se poursuit plus étroitement par les caractères cliniques communs qui permettent, avec Gougerot et Jean Weil, de décrire

des Erythèmes toxiques précoces,
des Erythèmes biotropiques du 9^e jour,
des Erythèmes tardifs toxiques ou anaphylcatiques
avec tous leurs degrés,
enfin des accidents plus rares.

Les érythèmes toxiques précoces. — Débutent en général du 1^{er} au 3^e jour qui suit l'injection, accompagnés d'une réaction générale : poussée thermique, vomissement, diarrhée, parfois albuminurie.

Précédés de prurit, signe d'alerte, ils commencent par un placard érythémateux apparaissant sur la poitrine ou dans un pli de flexion, et peuvent rester ainsi localisés ou se généraliser secondairement.

Leur aspect morphologique est également variable; morbilliforme ou scarlatiniforme, avec ou sans exanthème buccopharyngé, ils évoluent en huit ou dix jours, laissant une desquamation purfuracée.

Ordinairement, c'est un accident unique qui ne récidive pas. Pourtant, Lebeuf et Mollard rapportent un phénomène d'érythème à répétition chez un tuberculeux subfébrile. Après chaque injection, et on lui fit 5 doses de 0,60 cg. de Thiocrysine, l'érythème apparut pour ne durer que quelques jours.

Sayé a décrit également des érythèmes à poussées, apparaissant dans les mêmes conditions.

Les érythèmes biotropiques. — De ces érythèmes toxiques précoces, il faut distinguer les érythèmes biotropiques bien étudiées par Miliau dans l'Arsenothérapie. Gougerot, Barnier et Uhry ont les premiers attiré l'attention sur des accidents analogues dans l'Aurothérapie, et nous rapporterons plus loin cette observation.

Ils apparaissent ordinairement du huitième au dixième jour, d'où le nom « d'érythèmes du neuvième jour », précédés parfois d'une forte réaction générale, d'autres fois très discrètement.

L'éruption localisée ou généralisée persiste de 12 à 24 heures en moyenne, et tout rentre dans l'ordre.

La reprise du traitement n'entraîne aucun trouble particulier, aucune aggravation, aucune éruption nouvelle.

D'autres observations sont venues compléter ces notions. Gougerot et Blanc en ont signalé un cas. Marcel Pinard, Pierre Vernier et M^{lle} Versini ont publié une observation d'érythème biotrope survenu un peu plus tardivement au bout d'un mois, mais dont les caractères s'affirmaient par la non aggravation, malgré de nouvelles injections.

Il y a lieu de bien connaître ces accidents très bénins, car il ne faudrait pas priver un tel malade des bienfaits qu'il aurait déjà pu tirer de sa cure

aurique sur la constatation d'un érythème du neuvième jour.

A côté de ces érythèmes si particuliers, le biotropisme peut se manifester par le réveil de certaines infections.

C'est ainsi qu'on a signalé des eczémas « vrais » suintants et vésiculeux (Sayé), des eczémas séborrhéiques impétiginisés, comme en témoigne l'observation de Dumarest et Meyer. Gaté et Philippe Barral ont décrit un cas semblable qui s'accompagne de stomatite. Lebeuf et Mollard rapportent également deux cas d'eczéma séborrhéique chez des tuberculeux traités par la Sanocrysine.

Le lichen plan qu'on avait déjà vu survenir au cours des traitements arsénobenzoliques peut apparaître également après chrysothérapie, comme nous le signalerons dans une de nos observations publiée par Gougerot, Burnier et Photinos. D'autres auteurs, Peyri, Noguer Moor, Sayé, Abramowitz, en ont signalé des exemples.

A l'époque initiale, au moment où les doses de médicament étaient encore élevées, Helms a enregistré un cas de mort à la suite d'une dermatose bulleuse avec hyperthermie.

Lebeuf et Mollard rapportent un cas de zona intercostal chez un tuberculeux cachectique qui avait reçu 0,50 cg. de Sanocrysine.

Forestier, dans un travail déjà signalé, a observé deux poussées de furonculose au cours du traitement par l'or.

Enfin, le Professeur Gougerot a observé avec Peigné (d'Evreux) une septicémie très grave déclanchée par le traitement aurique, guérissant péniblement au bout de plusieurs semaines, en laissant comme séquelle une phlébite.

Cette même malade avait vu se développer sur le lupus érythémateux un épithélioma qui a reçu un coup de fouet très net au cours de cette septicémie.

Les érythèmes tardifs toxiques anaphylactiques.

— Ils comportent tous les degrés, depuis le simple prurit, l'eczéma banal, l'urticaire jusqu'à l'érythrodermie grave.

Le plus souvent, nous y avons déjà insisté, le début de l'éruption est annoncé par un prurit siégeant de préférence aux extrémités, tantôt sensation de picotement, tantôt véritables douleurs.

D'autres fois, les malades présentent une éruption urticarienne généralement localisée au cou ou aux mains.

Si l'on cesse le traitement dès les premiers signes d'alarme, les choses peuvent tourner court, et, en deux ou trois jours, tout rentre dans l'ordre.

Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi; et soit que la dose initiale ait été trop forte, soit que l'on ne cessât pas les injections assez tôt, soit enfin qu'il y eut une sensibilité particulière du sujet, l'érythème léger du début, fébrile ou non fébrile, s'étend; il se généralise et des lésions vésiculo-œdémateuses apparaissent. L'érythrodermie aurique est constituée.

La première observation d'érythrodermie fut rapportée par MM. Bezançon, Braun et Azoulay. Depuis, la littérature en a recueilli un bon nombre. Miliau a signalé une érythrodermie qui débuta le lendemain d'une vive émotion chez une femme qui venait de recevoir quelques injections de Crisalbine dosées de 0,05 à 0,25 cgr. Pittaluga et Corvisa ont observé une érythrodermie consécutive à l'injection de 6,60 gr. de Sanocrysine. Janselme et Burnier, Gougerot et Burnier en ont également publiées, que nous retrouverons plus loin. Récemment, Gougerot et Carteaud viennent d'en suivre deux cas survenant au dixième et douzième jour d'un traitement prudent.

Lorsqu'elle est constituée, l'érythrodermie aurique peut évoluer suivant deux formes : soit localisée; soit généralisée.

L'érythrodermie localisée est un aspect particulier aux accidents de l'or et ne se retrouve dans aucune autre intoxication. Nous en signalons un cas dans notre Observation XI. Lebeuf et Mollard en ont constaté un exemple chez une tuberculeuse pulmonaire.

Habituellement, l'érythrodermie est généralisée et, au milieu d'un état général d'ordinaire sérieux, avec température élevée, prostration, uricus rares, souvent albumineuses, l'éruption se généralise et se développe suivant deux types : érythrodermie érythémato squameuse ou vésiculo squameuse, de beaucoup la plus fréquente.

Tout le corps est le siège d'une dermatose rouge, cuisante avec des zones exsudatives au niveau des

plis, des extrémités, de la face, et gonflement œdémateux plus ou moins marqué.

Dans les cas favorables, le même état persiste pendant plusieurs semaines, puis la desquamation se fait abondante, en larges placards avec de grands lambeaux palmaires et plantaires en forme de doigt de gants. La guérison survient en six semaines à deux mois.

Le malade, s'il a été traité pour une affection cutanée, en conserve souvent une amélioration locale (lupus érythémateux guéri, psoriasis décapé) qui est d'ailleurs un bien maigre bénéfice en comparaison du danger qu'il a couru.

En effet, à côté des formes favorables décrites par Janselme et Burnier, Gougerot et Burnier, Miliau, Pautrier, Clément Simon, Sainz de Aja, on connaît des érythrodermies plus tragiques.

Ainsi le cas de Jausion où, après 6 injections de Crisalbine de 0,25 cgr. à 0,50 cgr., apparut une érythrodermie ex foliante avec stomatite gangréneuse et mort en 10 jours sans albuminurie.

Stein rapporte également un cas d'érythrodermie fatale survenue après 3 injections de Krysolga (0,05, — 0,1 et 0,1 cgr.). Bruhus et Schamberg, eux aussi, ont observé de semblables accidents terminés par la mort.

A côté de ces érythrodermies, accidents cutanés toujours graves, il faut placer les éruptions purpuriques que nous avons déjà citées.

Accidents cutanés rares. — Enfin, des accidents plus rares peuvent survenir.

Il est certain que les sels d'or peuvent susciter des pigmentations localisées ou généralisées : un des malades de Lebeuf et Mollard, traité par la Crisalbine, garde depuis un an des taches punctiformes brunâtres au niveau du bras, des coudes et des avant-bras.

Hausborg constata chez un sujet, un an après la fin du traitement aurique (12 gr. 35 de Sanocrysine), une mélanodermie généralisée.

Quatre mois après trois séries d'injections de Thiosulfite, Zimmerli et Lutz virent survenir une pigmentation de la peau exposée à la lumière : teinte grise mélangée au violet.

Enfin, un malade de Schamberg, qui fut traité pour un lupus érythémateux, par des injections d'or colloïdal, vit survenir, quelques jours après une injection au cours de laquelle une partie du liquide avait été poussée en dehors de la veine, une teinte gris bleu indigo, longtemps durable, de toute la région du pli du coude.

Nous signalons, pour terminer, certains accidents cutanés qui revêtent un caractère nettement tuberculeux, telles le granulome annulaire décrit par Noegeli, telles les éruptions de tuberculides. Nous en ferons une étude plus complète dans le prochain chapitre.

Ainsi, les accidents cutanés de l'aurothérapie se présentent sous un aspect extrêmement polymorphe. Avec le Professeur Gougerot, nous voulons insister sur la nécessité de bien connaître les signes d'alarme :

prurit, érythème bénin, qui permettront parfois, en interrompant à temps le traitement, d'éviter les graves accidents de l'érythrodermie.

Réciproquement, il ne faudra pas priver du bénéfice d'une thérapeutique aurique, un malade qui a subi au début d'un traitement une poussée d'érythème biotrope.

ACCIDENTS DE « FOYER »

Nous allons étudier maintenant un troisième groupe d'accidents, qui peuvent entraîner, eux aussi, des troubles très graves, mais qui ont une signification bien différente. Il s'agit de la possibilité de réactions de foyers, soit qu'on ait affaire à des affections dermatologiques, soit qu'il s'agisse de tuberculeux pulmonaires en traitement.

Dans une première partie, nous étudierons les réactions focales survenant au niveau des lésions de lupus, les plus communément traitées par la chrysothérapie; réactions focales externes.

Dans une seconde partie, nous étudierons les « réactions de foyer » survenant au niveau des lésions internes tuberculeuses connues ou latentes : réactions focales internes.

Enfin, dans une troisième partie, nous signalerons l'apparition, chez des tuberculéux traités par les sels d'or, de lésions cutanées s'apparentant par leur aspect morphologique et histologique avec les tuberculides spontanées.

Réactions focales externes. — Ce sont évidemment les plus apparentes; celles que l'on a signalées dès le début comme résultant du traitement. On les a observées surtout chez des malades porteurs de lupus érythémateux ou tuberculeux, mais elles peuvent apparaître dans d'autres circonstances, suivant la nature de la maladie traitée par l'or.

C'est ainsi que Forestier, qui traitait des polyarthrites chroniques par injections intramusculaires d'Allochrysiane, a constaté des réactions locales au niveau des articulations malades : augmentation de volume, douleurs et gêne plus considérables.

D'ordinaire, la réaction locale se manifeste de très bonne heure au niveau de la lésion lupique. C'est après la première, la deuxième, plus rarement la troisième injection que l'attention du malade est attirée par un prurit d'abord discret au niveau de ses lésions. D'autres fois, le tableau est plus sérieux, et le malade fait une véritable réaction générale avec température élevée, frissons, en même temps que les placards deviennent plus saillants, plus rouges, souvent douloureux spontanément et à la pression.

D'ordinaire, il n'y a pas extension de la lésion locale; cependant, dans certains cas, comme dans celui de Hudelo, Rabut et Guex, ou celui rapporté par Flarrer et Peracchia, les lésions initiales s'étendent, gagnent tout autour d'elles et peuvent même se généraliser.

Mais ce n'est pas l'évolution habituelle; dans la règle, au bout de quelques jours, un ou deux, les

placards perdent leur teinte rouge, s'affaissent et deviennent souvent plus pâles qu'auparavant.

Cette réaction locale ne se répète généralement pas au cours des injections suivantes. Néanmoins, Flarrer et Perrachia ont signalé un cas de réactions locales à répétitions, la première seule étant importante, les suivantes de moins en moins marquées.

Ces réactions focales externes sont d'observation courante en dermatologie, et nous en avons observé plusieurs cas.

Treyb, en 1923, en signalait déjà un exemple accompagné d'une réaction générale moyenne.

Joergen, Schaumann et Karl Heden, dans une communication faite en 1927 à la Société de dermatologie, ont observé trois réactions focales externes sur les dix malades dont ils publient l'observation.

MM. Sézary et Guédé, en 1929, rapportent devant la Société de dermatologie trois observations de lépreux soignés par les sels d'or : deux d'entre eux, dès la première piqûre, présentent une poussée évolutive des plus manifeste : fièvre, douleurs névritiques, tubercules disséminés. Il n'y a aucun signe d'intoxication.

Flarrer et Perrachia, dans un important travail, signalent cinq de leurs malades qui ont accusé une réaction locale des plus nettes après les premières injections de sel d'or.

Toutes ces réactions se sont manifestées sous un aspect très bénin; les auteurs et nous-mêmes, avons

remarqué bien souvent une amélioration remarquable du lupus après le « coup de fouet » ainsi obtenu.

MM. Hudelo, Rabut et Guex ont observé un cas beaucoup plus sérieux, déjà rapporté par ailleurs.

Il s'agissait, nous le rappelons, d'un lupus érythémateux, exauthématique chez un malade asthénique et amaigri. Après trois injections de Crisalbine et trois d'Aurophos, le lupus présente une poussée aiguë, aggravée par des phénomènes hémorragiques, et le malade meurt dans le coma.

C'est heureusement un accident fort rare, unique à notre connaissance, au cours des réactions focales externes.

Réactions focales internes. — Les réactions focales internes traduisant une poussée évolutive sous l'influence de la médication aurique constituent un danger toujours sérieux de cette thérapeutique chez les tuberculeux pulmonaires. Aussi nous rappellent-ils qu'il convient toujours de pratiquer un examen très soigneux du malade avant de le mettre en traitement; de discriminer très sérieusement les malades redevables des sels d'or, et enfin de surveiller attentivement les malades en cours de traitement.

Les phtisiologues connaissent bien ces hémoptysies déclanchées parfois aux premières doses, et si nous n'en trouvons pas un plus grand nombre de cas cités dans la littérature, c'est que, chez de tels malades, il est bien difficile d'attribuer à l'or ce qui n'est peut-être imputable qu'à la maladie.

Néanmoins, l'étude des réactions focales externes nous aide à comprendre qu'il puisse y avoir également des réactions internes tirant leur gravité de la fragilité des organes qu'elles affectent et de l'état souvent précaire des malades.

Nous avons déjà signalé certaines hémoptysies apparaissant chez des bacillaires qui n'en avaient jamais eu jusque là.

Flarrer et Perrachia nous en apporte une belle observation. Il s'agissait d'un malade de 21 ans, porteur d'une ulcération tuberculeuse de la muqueuse nasale. Etat général assez bon, bien qu'il y ait une lésion infiltrative du poumon gauche. Pas de B. K. Jamais d'hémoptysie.

On injecte un milligramme de Krysolgau, et dix jours après apparaît une hémoptysie légère; en même temps, l'examen des crachats est devenu positif : B. K. nombreux, alors qu'auparavant tous les examens pratiqués avaient été négatifs.

Amélioration progressive de la poussée pulmonaire et de la lésion locale. On reprend le traitement quand l'état général est redevenu meilleur, et la cure se termine sans inconvénient.

Les mêmes auteurs rapportent le cas d'une malade de 31 ans atteinte de tuberculose anale végétante évoluant depuis des années. Quelques hémorragies intestinales peu abondantes; la dernière, il y a 2 mois.

Aux premières injections de Krysolgau, la malade présente une réaction générale avec fièvre, asthénie : en même temps, augmentation des douleurs abdomi-

nales jusque-là très légères, et hémorragie intestinale minime.

On a continué le traitement très prudemment ; mais, après 6 injections, on le suspend devant les mauvais résultats obtenus.

William Stobie et Sheiler Hunter ont également observé deux cas d'aggravation avec hémoptysie survenant pour la première fois chez des tuberculeux pulmonaires traités par la Sanocrysine.

Maurice Villaret, Justin Besançon et René Cachera publient, dans la Presse Médicale, l'observation d'un malade.

« M. Le Noir. Il s'agit d'un malade atteint de tuberculose pulmonaire et de diabète. Une première série d'injections de Sanocrysine, faite en laissant le malade au traitement antidiabétique institué par M. Le Noir (régime abondant et doses élevées d'Insaline atteignant 300 gr. par jour) détermine une poussée évolutive très nette de la tuberculose pulmonaire (fièvre, amaigrissement, réapparition de bacilles dans les crachats).

Une deuxième série d'injections du même sel d'or, pratiquée six mois plus tard, avec un traitement du diabète calculé d'après la tolérance du malade pour les hydrates de carbone, détermine une poussée bacillaire plus grave encore, avec infiltration du poumon sain jusqu'alors.

Cette extension du processus tuberculeux entraîne à son tour une aggravation du diabète : pour le même régime et la même dose d'Insaline, la glyco-

sarie passe progressivement en deux mois à 20, 30 et enfin 60 gr.; la glycémie à jeun atteint 3 gr. 20 à 3 gr. 78; les réactions d'acidose s'accusent. »

Cette extension du processus tuberculeux entraîne à son tour une aggravation du diabète : pour le même régime et la même dose d'insuline, la glycosurie passe progressivement en deux mois à 20, 30 et enfin 60 gr.; la glycémie à jeun atteint 3 gr. 20 à 3 gr. 78 ; les réactions d'acidose s'accusent.

Cette observation vient confirmer l'opinion du professeur Léon Bernard sur les mauvais effets de l'aurothérapie chez les tuberculeux pulmonaires.

Des accidents plus graves ont été rapportés :

Jausion a signalé trois lépreux, soignés par Thio-sulfate double d'or et de sodium, morts très rapidement avec cachexie subite et tuberculisation secondaire des poumons et du larynx.

Havenstein a vu un tuberculeux pulmonaire et laryngé présenter des signes de méningite huit jours après avoir reçu deux injections de Krysolgan (0,05 et 0,10 cgr.). Mort dix jours plus tard.

Kiess, dans un cas d'érythème persistant de la face, a vu survenir une granulie suivie de mort après la deuxième injection d'un centigramme de Krysolgan.

Léon Bernard a, lui aussi, signalé un cas de mort par méningite tuberculeuse survenue quelques jours après le début du traitement.

Enfin Cattarno, après une dose initiale de 1 mmgr. de Krysolgan, a observé la reprise d'un foyer pulmonaire avec hémoptisies et mort rapide.

Nous remarquerons la posologie prudente utilisée par ces derniers auteurs, ce qui n'a pas empêché l'éclosion d'accidents extrêmement graves.

Tuberculides. — Après décrit les réactions focales externes et internes qui peuvent survenir chez des tuberculeux traités par les sels d'or, il nous faut faire une place à part aux éruptions de tuberculides qu'on peut rencontrer chez certains bacillaires.

Nœgeli en a rapporté des observations remarquables : chez une femme de 36 ans qui souffrait d'une sarcoïde cutanée, il vit apparaître « une dermatose difficile à cataloguer, rappelant cliniquement la syphilis serpigineuse, histologiquement les tuberculides papulo-nécrotiques pour les parties superficielles du foyer, le tissu tuberculeux avec cellules géantes pour les parties profondes.

Une autre malade soignée par l'or pour un érythème induré de Bazin lui montra « une éruption tenant de la syphilis secondaire et du lichen scrofulosorum, mais vérifiée tuberculeuse après biopsie ».

Ramel et Michaud ont publié des cas analogues ; après cinq injections de Sanocrysine en 14 jours, un de leurs phtisiques présenta une éruption scarlatini-forme, qui se transforma plus tard en lichen scrofulosorum.

Après 10 injections hebdomadaires du même médicament (2 gr. 60) un autre sujet vit survenir une toxicodermie qui rappela le pityriasis rosé, et des tuberculides papulo-nécrotiques.

Ramon Gonzalès Médiana a, de même, observé en plein traitement, une éruption généralisée typique de tuberculides papulo-nécrotiques chez un malade porteur d'un lupus tuberculeux.

Parfois, on rencontre une manifestation cutanée d'un caractère tuberculeux moins évident, tels ces granulomes annulaires publiés par Nøegeli.

Nous verrons plus loin le problème pathogénique soulevé par ces derniers accidents.

Ainsi se termine notre étude clinique des accidents de la chrysothérapie, certainement incomplète, car la thérapeutique aurique nous réserve encore des surprises ; nous espérons néanmoins avoir montré le polymorphisme de ces incidents et la prudence avec laquelle on devait instituer un traitement à base de sel d'or.

Nous allons maintenant exposer les observations qu'il nous fut donné de suivre dans le service du Docteur Burnier, au dispensaire de la clinique dermatologique de l'hôpital Saint-Louis.

Sur 37 malades traités par l'or de janvier 1926 à février 1930 nous avons eu l'occasion de voir 24 accidents.

Cette forte proportion d'accidents survenant chez des sujets, pour la plupart assez bien portants, s'explique par les fortes doses utilisées au début sur les indications des auteurs danois.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M^{me} E... L..., 29 ans, ménagère. Se présente le 23/6/25 avec un lupus érythémateux de la face et des tuberculides papulonécrotiques au niveau des membres supérieur et inférieur. Pas de tuberculose pulmonaire. Etat général satisfaisant. Urines normales. Wassermann négatif.

La malade est mise au traitement par la Sanocrysine. Au bout de 3 injections, la première faite le 15 juin avec une dose de 0,10 cgr., la seconde le 1^{er} juillet avec une dose de 0,25 cgr. et la troisième le 9 juillet avec une dose de 0,50 cgr., la malade se plaint de céphalée, de démangeaisons au niveau des oreilles, de coliques avec diarrhée légère. Les urines contiennent une quantité légère d'albumine.

Malgré cela le traitement n'est pas interrompu et l'on continue les injections hebdomadaires en diminuant les doses (3 injections à 0,10 cgr., 2 à 0,25 cgr.).

Entre temps des examens d'urine répétés avaient permis de constater la persistance de l'albuminurie. On espase les injections et on ne pratique la neuvième qu'après 11 jours à une dose encore moindre : 0,05 cgr. Une dixième et une onzième injections sont faites ensuite à la dose de 0,10 et 0,25 cgr.

A ce moment la céphalée qui avait diminué reparait; l'albumine augmente à nouveau et la malade se plaint de prurit au niveau des lésions lupiques de la face.

Les symptômes paraissant légers et le lupus semblant en bonne voie de guérison, on reprend le traitement et on termine la série avec 4 injections hebdomadaires : 0,10 puis 0,25 cgr.

La malade accuse une augmentation du prurit trois jours après chaque piqûre.

Les lésions du nez deviennent hyperkératosiques; l'albumine persiste toujours 6 mois après le début du traitement.

On cesse le traitement par l'or, et on fait des applications de neige carbonique sur le lupus, dont l'amélioration continue.

OBSERVATION II

M. D... M..., 28 ans. Consulte le 4/1/26 pour lupus érythémateux du nez, de la face, des oreilles et du cuir chevelu.

Tousseur habituel, mais blessé pendant la guerre par une balle encore incluse dans le poumon. Bon état général.

A la radioscopie, bon éclairage des deux champs pulmonaires; sommets normaux. Accentuation des ombres bilaires.

On entreprend le traitement par la Sanocrysine et du 12 février au 8 avril le malade reçoit 9 injections intra-veineuses hebdomadaires à doses rapidement fortes : 0,10, 0,25, 0,50, 0,50, 0,75, puis 4 injections à 1 gramme.

Quatre jours après la dernière injection le malade présente une éruption prurigineuse généralisée à type d'eczéma. En même temps réaction générale : fièvre à 40°, fatigue, insomnie, présence d'une albuminurie légère.

Rapidement l'éruption prend le caractère d'une véritable érythrodermie vésiculo-œdémateuse, avec œdème de la face et des extrémités.

Les lésions persistent pendant 6 semaines, puis survient une large desquamation qui amène la guérison, suivie de celle du lupus érythémateux.

OBSERVATION III

M^{me} G... B..., 31 ans, employée de bureau.

Vient le 12/2/26 pour lupus érythémateux du nez et de la joue gauche. Aucun antécédent particulier. Etat général parfait. Radioscopie négative. Urines normales.

On commence le traitement à la Sanocrysine le 12 février par une dose de 0,10 cgr., et le 19 février, dose : 0,25 cgr.

La malade accuse un frisson et une ascension thermique à 38°7 peu de temps après l'injection. Elle se plaint en outre d'un prurit intense au niveau des jambes durant pendant deux heures.

On refait une nouvelle injection le 26 février et le 5 mars (0,50 cgr. chaque fois). 4 jours après, au niveau des jambes et des mains lésions prurigineuses constituées par de petites papules rouges péripilaires. Le prurit persiste encore le 12, mais le lupus est nettement amélioré, aussi fait-on une injection de 0,50 cgr.

Cette piqûre est suivie d'un frisson, d'une montée thermique à 40°, prurit généralisé. La malade, prise de quintes de toux, se plaint d'oppression pendant quelques heures.

Trois jours après apparaissent 3 ulcérations du nez (péri et sous-narinaires) revêtant les caractères morphologiques de l'herpès. En même temps apparaît une éruption rouge prurigineuse du dos des mains, des genoux et des jambes.

Au bout de 13 jours les symptômes étant amendés, on pratique deux nouvelles injections à 8 jours d'intervalle avec une dose de 0,50 cgr.

Chacune d'elles est suivie de température à 38° pendant quelques heures; prurit généralisé tous les soirs; quintes de toux et oppression nocturne.

Devant ce tableau on cesse le traitement à la Sanocrysine.

OBSERVATION IV

M^{me} S... J..., 29 ans, ménagère.

Se présente avec lupus du nez et des deux fosses nasales. Bon état général. Urines normales.

A partir du 6 avril 1926 elle reçoit 3 injections de Sanocrysine hebdomadaires à des doses variant de 0,10 cgr. à 0,50 cgr.

A ce moment la malade accuse un malaise général avec gonflement du cou. Quatre jours après, apparition d'un érythème très marqué sur la face, la nuque, le membre supérieur, moins marqué sur les membres inférieurs. Les mains et le tronc sont respectés.

Le prurit persistant empêche le sommeil; cependant les lésions locales de lupus sont en voie d'amélioration.

Quinze jours après l'érythème persiste, mais le prurit a disparu.

Le 11 mai on refait 0,50 cgr., et trois jours après apparaît une légère érythrodermie prurigineuse qui ne dure que 6 jours.

Le 25 mai le traitement est repris et la cure terminée sans aucun inconvénient nouveau. 29 nouvelles injections sont ainsi faites jusqu'au 11 mars 1927; la malade a reçu une dose totale de 14 gr. 50 de Sanocrysine.

OBSERVATION V

M^{me} L..., 39 ans, mise en traitement le 17 juin 1926 pour lésions érythémato-squameuses du nez et des oreilles.

Urines normales. Etat général très satisfaisant.

Après une première injection de 0,10 cgr. le 17 juin et une deuxième de 0,25 cgr. le 28 juin, on constate l'apparition d'un ganglion cervical gros comme une noisette. Sur le dos des mains lésion érythémateuse avec petits éléments d'hyperkératose ponctuée.

On refait 3 injections de 0,50 cgr. le 2 juillet, le 9 juillet et le 16 juillet, chacune étant suivie d'ascension thermique. Apparition de vésicules dans la bouche et sur les lèvres.

On continue le traitement et on termine la cure par 5 nouvelles injections de 0,25 cgr.

Il ne persiste plus qu'un peu de rougeur sur les mains avec hyperkératose.

Le 11 février 1927 le traitement est repris : on fait 24 injections à 0,10 cgr. et 8 à 0,25 cgr., la dernière le 3 juin. A ce moment la malade fait une légère épistaxis, et l'on constate une stomatite blanchâtre minime.

Malade perdue de vue ensuite.

OBSERVATION V bis

M. D... L..., 56 ans, garçon de bureau.

Consulté le 7 septembre 1927 pour lupus érythémateux de la joue gauche. Rien à signaler dans l'examen clinique. Urines normales.

Soumis au traitement par la Crisalbine, il reçoit huit injections hebdomadaires de 0,25 cgr. qui guérissent sa lésion.

Mais le lendemain de la dernière injection apparition d'un enduit blanchâtre sur les bords de la langue et à

la face interne des joues; sensation de rugosité en passant la langue sur les lésions.

La stomatite augmente et persiste pendant 2 mois environ, puis guérison en 6 semaines.

Revu deux ans après complètement guéri.

On recherche chez ce malade le choc anaphylactique le 1^{er} mai 1929 après injection intramusculaire de 0,05 cgr. d'Allochrysine.

Les résultats sont entièrement négatifs.

OBSERVATION VI

M^{me} Cl... Suzanne, 29 ans, ménagère, est mise en traitement par la Sanocrysine le 21 juin 1926 pour un lupus érythémateux de la face.

Etat général parfait. Urines normales.

Elle reçoit 8 doses de Sanocrysine (3,10 gr. au total). Après la 4^e piqûre, céphalée immédiate persistant cinq heures.

Après la dernière piqûre, prurit généralisé pendant 24 heures.

On cesse le traitement et le prurit disparaît.

OBSERVATION VII

M^{me} D... Marie, 40 ans, cuisinière.

Mise en traitement le 5 août 1926 pour lupus érythémateux des oreilles et hyperkératose noirâtre, elle reçoit 10 injections intraveineuses hebdomadaires (dose totale : 3 gr. 60).

Trois jours après la deuxième injection, éruption rouge généralisée peu prurigineuse durant 48 heures.

Après la 4^e injection, nausées, malaise.

Cependant ces incidents disparaissent rapidement et ne se reproduisent plus.

OBSERVATION VIII

M. J..., 27 ans, jardinier.

Consulte le 29 septembre 1926 pour un lupus érythémateux de l'oreille droite, de la joue et du nez.

Bon état général.

Reçoit 13 injections hebdomadaires de Sanocrysine (5 gr. 85 au total).

Deux jours après la dernière injection se présente une éruption rouge et prurigineuse squameuse sur le tronc, sur les avant-bras et la face.

Il n'y a pas d'albumine.

Les lésions s'atténuent et disparaissent en 8 jours.

OBSERVATION IX

M^{me} P... Adrienne, 70 ans. Présente un lupus érythémateux étendu du visage et du cuir chevelu avec alopécie évoluant avec poussée depuis 25 ans et ayant résisté aux divers traitements (injections de terres rares, éparséus, tuberculine).

Mise à la Crisalbine, elle reçoit une injection de 0,10 cgr., une de 0,25 et 4 de 0,50 pratiquées tous les 8 jours.

La dernière eut lieu le 10 décembre 1926 et 8 jours après les lésions étaient complètement disparues.

Vers le 4 mars, la malade présente un syndrome hémorragique pour lequel elle nous fait appeler chez elle. Nous constatons un purpura généralisé avec hémorragies buccales, nasales et auriculaires. La tension est sensiblement normale. Mise au chlorure de calcium et à l'hémostyl, le purpura commence à disparaître au bout de 3 semaines; mais à ce moment apparaît une hémiplegie gauche due vraisemblablement à une hémorragie cérébrale. Quatre jours après la malade tombe dans le coma et meurt.

OBSERVATION IX *bis*

M^{me} M..., 36 ans, atteinte de lupus érythémateux fixe de la joue, du front et du cuir chevelu datant de 3 ans.

Une reçoit une première série de 10 injections de Crisalbine à 0,10 cgr. à 0,50 cgr. en mai 1926 sans autre incident qu'un peu de fièvre et d'amaigrissement.

La cicatrisation des lésions fut obtenue après la dixième injection. Mais dix mois après survint une récurrence légère au niveau du front. La malade reçoit une nouvelle série de 20 injections de 0,25 cgr. coupée par un intervalle de repos d'un mois.

Aucun incident ne fut signalé par la malade au cours de cette deuxième série, et la récurrence disparut.

Un mois après la fin du traitement, nous apprenons par son médecin que la malade est morte en quatre jours d'hémorragies multiples : purpura, hémorragies gingivales; épitaxis, hématomes, méloëna, hématuries et métrorragies.

OBSERVATION X

M. L... Jean, 26 ans, coiffeur, vient le 16 décembre 26 pour lésions érythémateuses du nez et des deux joues.

Bon état général.

Reçoit 3 injections de Sanocrysine (0,10, 0,25, 0,50 cgr.). Après la troisième injection survient un frisson et une rougeur morbilliforme généralisée qui persiste encore 8 jours après. On refait pourtant une nouvelle injection de 0,10 cgr. qui provoque du gonflement des mains et une reprise de l'éruption à ce niveau.

On cesse le traitement.

OBSERVATION XII

M^{me} V... Camille, 40 ans, couturière. Consulte le 4 octobre 1927 pour rougeur du nez avec hyperkératose ponctuée datant de deux mois.

Bon état général. Urines normales.

Après 3 injections intraveineuses de Crisalbine de 0,25 cgr. faites tous les 4 jours, la malade présente le 12 octobre une éruption prurigineuse du corps et des membres persistant pendant 24 heures. Cette éruption, survenue le 9^e jour après la première injection, ne se reproduit pas à la suite des deux injections de 0,25 cgr. faites le 18 octobre et le 25 octobre. Il s'agissait vraisemblablement d'un érythème biotrope du neuvième jour.

Mais les deux dernières injections, qui amènent du reste la guérison de la lésion dermatologique de la malade, entraînent de la fatigue, un peu de fièvre et l'apparition de ganglions au niveau de la chaîne carotidienne.

On pratique sur cette malade la recherche du choc aurique le 1^{er} mai 1929, après injection intramusculaire de 0,05 cgr. d'Allochrysine.

On constate une simple oscillation de la courbe leucocytaire, mais pas de choc.

OBSERVATION XIII

M. M... André, employé de bureau, 28 ans, consulte pour lupus érythémateux de la face, déjà traité sans succès par les rayons ultra-violets, — l'antigène méthylé de Boquet-Nègre, une série de 5 injections de Novarsénobenzol.

Très bon état général. Urines normales.

Mis au traitement par la Crisalbine le 21 janvier 1928.

Il reçoit 7 injections intraveineuses, la première à

0,10 cgr., les suivantes à 0,25 cgr., toutes espacées de huit jours. Le lendemain de la dernière injection, soit le 13 février, apparaît du gonflement des chevilles, accompagné d'un prurit intense au niveau des extrémités. Un érythème apparaît, d'abord localisé aux mains, puis généralisé; il ne tarde pas à prendre les caractères d'une véritable érythrodermie.

Le 19 février, en effet, on se trouve en présence d'une érythrodermie généralisée, mais prédominant nettement aux doigts, aux mains et aux avant-bras; en effet, sur le corps il n'y a qu'une rougeur diffuse sans œdème ni vésicules, tandis qu'aux pieds et surtout aux mains et à la partie inférieure des avant-bras la rougeur est intense, l'œdème infiltre le derme et l'hypoderme, et l'épiderme est criblé de vésicules.

Fait à remarquer : plus on remonte vers le coude, plus les lésions diminuent.

On met le malade au traitement autohémothérapique et le 1^{er} mars déjà on peut noter une amélioration considérable; le 8 mars, il ne reste de squames qu'au niveau des doigts. Le 19 mars, la guérison est complète.

Le 28 mars, on fait une cutiréaction franchement positive à la tuberculine et on recherche le choc anaphylactique par injection de Crisalbine en cutiréaction.

	Tension artérielle	Globules rouges	Globules blancs
Avant	14 -8,5	3.700.000	7.000
30 minutes après.....	12,5-8,5	3.400.000	6.000
1 heure après.....	13,5-9,5	3.250.000	5.000

La malade refuse de continuer l'épreuve; néanmoins on constate déjà une chute leucocytaire et une baisse légère de la tension. Il existe une ébauche de choc.

Le 8 avril, la malade revient et on renouvelle la même épreuve :

	Tension artérielle	Globules rouges	Globules blancs
Avant	14,5-9,5	4.200.000	6.000
15 minutes après.....	13,5-9,5	3.300.000	8.000
30 minutes après.....	12,5-9,5	4.300.000	7.500
45 minutes après.....	12 -9	4.000.000	9.000
1 heure et demie après.	13 -9,5	4.100.000	8.000

On observe donc une chute de la tension, mais le nombre des leucocytes, loin de baisser, a augmenté. Il n'y a donc pas de choc au sens classique du mot, mais cependant perturbation de l'équilibre leucocytaire.

Ces résultats concordent avec la clinique qui nous montre par l'érythrodermie l'existence d'une sensibilisation du sujet.

Le 18 avril, la malade est revue, mais elle refuse de se laisser injecter 0,05 cgr. d'Allochrysine en vue d'une nouvelle recherche du choc.

OBSERVATION XIV

M^{me} M..., 38 ans, sans profession, consulte le 6 décembre 1928 pour deux lésions érythémato squameuses du nez.

Elle présente actuellement un bon état général, mais elle a fait une poussée de pleurite en 1918; son père, d'autre part, est mort de tuberculose pulmonaire à 43 ans.

Urines normales.

Elle reçoit 6 injections intraveineuses de Crisalbine : une à 0,10 cgr., cinq à 0,25 cgr.

Deux jours après la dernière injection elle présente une éruption eczématiforme prurigineuse des mains, des pieds et des paupières. La température normale jusque-là s'élève et on constate quelques taches purpuriques.

La malade reçoit 4 injections de sang (autohémothérapie) qui font disparaître ces incidents.*

OBSERVATION XV

M^{me} T..., 40 ans, charcutière, vient consulter pour des lésions érythémato squameuses de la face en activité, et des mains.

Dans ses antécédents on relève des adénopathies fistulisées à l'âge de 2 ans; une fluxion de poitrine à 12 ans. Son mari est mort de tuberculose pulmonaire. De ses trois enfants, le dernier est chétif et tousse fréquemment.

Actuellement, cependant, bon état général. Urines normales. La malade est mise au traitement crisalbinique; elle reçoit une injection à 0,10 cgr. et trois à 0,25 cgr.

Cinq à six jours après la dernière elle se plaint d'un gonflement douloureux des doigts qui deviennent malhabiles; la malade doit même quitter son travail, car la sensibilité est émoussée et elle laisse tomber les objets.

La paume de la pulpe des doigts et de la paume des mains rougit, s'épaissit considérablement et devient cornée; les mains sont œdématiées, les doigts se mettent en demi-flexion et l'extension forcée est douloureuse.

Il se produit des fissures plus ou moins profondes et très douloureuses au niveau des plis de flexion des doigts.

Au bout de quelques jours la peau cornée s'exfolie régulièrement en lambeaux plus ou moins larges et la main fait peau neuve en 15 à 20 jours.

Elle restera encore rouge pendant une semaine.

Dans ce cas l'érythrokératodermie a été strictement limitée aux mains, les lésions ne dépassant pas le poignet : c'est la face palmaire qui fut surtout atteinte; à la face dorsale les lésions érythémato squameuses étaient antérieures au traitement et relevaient du lupus érythémateux.

La guérison fut obtenue après 4 séances d'auto-hémothérapie.

OBSERVATION XV bis

M. M..., publiciste, 28 ans, a présenté une santé excellente jusqu'en 1917. Prisonnier à ce moment, il dut supporter de dures privations; sa santé est profondément altérée et il fait deux poussées de bronchite intenses à la suite desquelles tous les hivers il doit s'aliter pour toux et température. En 1927, un examen de crachats montre la présence nombreuse de B. K.

Envoyé en montagne, il rentre à Paris en 1928 où l'on prescrit un traitement par l'Allochrysine intramusculaire. Première série de 10 injections à 0,25 cgr. deux fois par semaine. Après 15 jours de repos, le 15 janvier 1929, il reprend le même traitement qu'il doit interrompre après 4 piqûres pour des accidents généraux étiquetés «grippe ».

Le 18 février, il reprend la cure et reçoit jusqu'au 1^{er} mars 4 piqûres d'Allochrysine.

À la 15^e injection, vers le 20 février, le malade constate une éruption qui augmente, et lorsqu'il est examiné le 2 mars par le professeur Gougerot, celui-ci constate :

1° une éruption lichénoïde disséminée sur la peau;

2° des lésions généralisées leucokératosiques et ulcéreuses buccales, très douloureuses, qui n'ont pas les caractères du lichen mais qui ont l'aspect des stomatites auriques.

1° *L'éruption lichénoïde* est disséminée sur le tronc, l'abdomen, le gland, les bourses, la face plantaire et palmaire des extrémités. Quelques papules isolées sur les poignets. Face respectée. Les papules lichénoïdes ont de 1 à 6 mm. de diamètre; elles sont arrondies, à peine saillantes et très légèrement infiltrées, nettement limitées, d'une teinte rose rouge ou parfois violacée.

Elles sont finement squameuses, parfois un peu brillantes.

Sur le fourreau de la verge et sur le scrotum les lésions font des cercles de 4 à 12 mm. prenant l'aspect du lichen annulaire, avec une teinte bleutée violacée si spéciale au lichen plan. Elles présentent une desquamation mince mais assez large.

A la paume des mains existe une desquamation diffuse, sèche, très prononcée (hyperkératose), et au toucher on sent quelques papules, celles de la syphilis ou du lichen plan.

A la plante des pieds on découvre trois petites macules rouges, peu squameuses, sans caractères nets.

Les lésions des extrémités du scrotum et de la verge sont très prurigineuses, tandis que les autres lésions cutanées ne le sont pas.

2° *Stomatite et balanite.*

Sur les deux lèvres existent des squames épaisses et adhérentes avec fissures commissurales, très douloureuses, gênant l'ouverture de la bouche.

Dans la bouche, à la face dorsale de la langue, à la face interne des joues depuis les commissures jusqu'aux dents de sagesse, enduit blanchâtre, uniforme, continu, non réticulé, très adhérent, sur lequel apparaissent quelques érosions cuticulaires de 2 à 5 mm. à fond lisse jaunâtre ou rouge, à bord net à peine entaillé.

Sur l'enduit blanchâtre de la langue ressortent quelques rares papules lenticulaires lichénoides. Toutes les lésions de la bouche sont douloureuses; le malade ne peut mastiquer et évite les mets épicés.

Au niveau du gland, après avoir remarqué un phimosis assez marqué, on découvre une muqueuse enflammée, rouge, semée de quelques érosions lenticulaires. Elles sont recouvertes, quelques-unes d'enduit jaunâtre et les plus nombreuses d'une couche hyperkératosique blanchâtre.

De nombreux examens microscopiques par grattage

des lésions buccales répétés plusieurs jours de suite n'ont pu mettre en évidence de symbiose fuso-spirillaire et n'ont montré que de rares « cocci » banaux de la bouche.

Examen viscéral négatif. Urines normales. Wassermann et Heicht négatifs.

Le 5 mars, une biopsie est faite par M^{lle} O. Eliascheff; elle montre une couche cornée épaissie, sans noyaux. Corps muqueux de Malpighi hypertrophié. Couche granuleuse par places hypertrophiée. Papilles élargies en coupoles. Léger œdème du corps papillaire; ce dernier étant occupé par un infiltrat diffus composé de cellules rondes et de fibroblastes. Limite inférieure très nette.

Vaisseaux du derme supérieur entourés d'un léger infiltrat. C'est donc un lichen plan histologiquement typique.

Evolution. — Elle montre, d'une part, transformation des éléments lichénoides cutanés (lichen atypique) en lichen typique clinique; d'autre part, régression de la stomatite et de la balanite auriques laissant apercevoir un lichen plan muqueux typique.

Le 29 mars, la malade reçoit une séance de radiothérapie sur la région cervico dorsale (4 H avec un filtre d'aluminium de 5/10). Puis du 2 avril au 15, on fait 12 séances d'autohémothérapie.

Le lichen plan cutané progresse jusqu'en fin mai; la stomatite et la balanite ont disparu; le lichen plan buccal ne regressera qu'en juin.

A la fin d'août les lésions cutanées sont presque partout guéries, mais il persiste de larges macules pigmentées; et au niveau de la langue où le lichen a complètement disparu, il reste à la face dorsale une sclérose superficielle diffuse et lisse, identique à celle de la syphilis.

Cette observation, rapportée par MM. Gougerot, Burnier et Photinos devant la Société de Dermatologie le

14 mars 1929, soulève d'intéressantes discussions pathogéniques que nous examinerons plus loin.

OBSERVATION XVI

M^{me} M..., 44 ans, couturière, présente depuis 7 ans des lésions érythémato squameuses en taches disséminées sur les joues et le menton. Après un examen viscéral et urinaire négatif, elle est mise à la Crisalbine.

Elle reçoit deux injections de 0,10 cgr., la première le 22 février, la seconde le 29 février.

Dès le surlendemain, apparition d'une éruption, qui nous semble rentrer dans le cadre des « érythémies du 9^e jour », bien que la malade ne soit pas revenue dans le service et que nous n'ayons pu suivre l'évolution.

OBSERVATION XVII

Malade de 31 ans, présentant un lupus érythémateux du nez, des oreilles et du cuir chevelu, apparu à la suite d'un érysipèle en 1921.

Antécédents : pleurésie en bas âge; hémophysie il y a quatre ans. Soigné depuis lors, ne présente actuellement aucun symptôme clinique de tuberculose pulmonaire.

B. W. : H 5. Urines normales.

Le 26 mars, on commence les injections intraveineuses de Crisalbine. La première injection de 0,10 cgr. est parfaitement bien supportée. Le 2 avril, deuxième injection de 0,10 cgr.

Dans la nuit du 2 au 3 avril, donc du 8^e au 9^e jour, la malade est prise de frissons, avec fièvre à 40°; en même temps, vomissements, diarrhée et apparition d'une éruption siégeant sur le visage et les membres, mais respectant le reste du corps.

Eruption non prurigineuse, faite de plaques rouges,

« centrées de bleu » au dire de la malade, et laissant entre elles des intervalles de peau saine.

Le 3 au matin les phénomènes généraux sont amendés, et à midi il n'en persistait presque plus rien.

L'éruption s'efface de même dans la journée.

Le 9 avril on pratique à nouveau une injection de 0,10 cgr. qui est parfaitement tolérée; la série est continuée et au bout de 12 injections le lupus est guéri.

Le choc à l'or est recherché le 12 avril après injection intramusculaire de 0,05 cgr. d'Allochrysine.

Il ne montre qu'une oscillation de la courbe leucocytaire sans choc.

Il n'y a donc pas de sensibilisation à l'or.

OBSERVATION XVIII

M^{me} B... Alphonsine, 37 ans, ménagère, mise en traitement le 5 août 1929 pour lésions érythémateuses de la face.

Bon état général. Urines normales. La malade est habituellement réglée avec retard de quelques jours.

On pratique 7 injections de Crisalbine hebdomadaires de 0,10 cgr., puis 3 injections de Lipaurol (0,02, 0,04, 0,06 cgr.). A ce moment la malade nous déclare avoir constaté le retour de ses règles 11 jours plus tôt.

Le traitement est repris par la Crisalbine dont la malade reçoit 10 nouvelles injections (1 gr. 50) sans présenter absolument rien d'anormal.

OBSERVATION XIX

M^{me} G..., 30 ans, qui présente depuis deux ans des lésions érythémato squameuses du nez, est mise au traitement par le Lipaurol le 12 novembre 1929.

Très bon état général. Urines normales.

On fait 3 injections espacées de 7 jours à la dose de 0,05 cgr. chacune.

Quelques jours après la malade présente une sensation de fatigue avec de la céphalée.

Mais les urines ne contiennent toujours pas d'albumine, aussi continue-t-on le traitement aux mêmes doses et à la même cadence, et la malade reçoit 12 nouvelles injections parfaitement bien supportées.

OBSERVATION XX

M^{me} N... Clémentine, 34 ans, ménagère, consulte le 4 février 1930 pour lupus érythémateux du nez et des joues.

Bon état général. Cuti à la tuberculine positive. W. négatif. Urines normales.

Le traitement à la Crisalbine est décidé et appliqué par le D^r Salmon, de Soissons.

On fait 4 injections (0,10, 0,10, 0,15, 0,15 cgr.) et, le lendemain de la dernière, éruption prurigineuse généralisée, à type prurigo avec papules et macules rouges.

L'éruption très prurigineuse persiste encore le 9 mars, mais le lupus érythémateux est guéri.

OBSERVATION XXI

M^{me} Z... Rosa, 32 ans, couturière, consulte pour un lupus érythémateux cicatriciel de la conque des deux oreilles évoluant depuis un an, et traité jusqu'ici par des pommades.

Depuis cinq mois, apparition d'une petite lésion érythémateuse de la grandeur d'une lentille, située sur l'aile gauche du nez.

La malade est mise au traitement par la Crisalbine et elle reçoit 6 injections intraveineuses hebdomadaires

(une dose de 0,05 cgr. et cinq doses de 0,10 cgr.) du 9 décembre 1930 au 13 janvier 1931.

Aussitôt après la dernière piqûre la malade accuse une sensation de sécheresse particulière de la bouche; la muqueuse semble « tirée »; la parole est très difficile.

Cet état persiste pendant plusieurs jours, et lorsque la malade est revue 7 jours après, on constate un état blanc laiteux de toute la muqueuse jugale, mais la langue est indemne. On ne voit aucune fissure, aucune érosion.

Il s'agit d'une stomatite porcelainée analogue aux descriptions de Nicolas.

Guérison en quinze jours.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Sur ces 23 observations nous avons employé dans presque tous les cas la Crisalbine; dans deux cas seulement nous avons eu affaire au Lipaurol.

Nous avons vraiment peu observé d'accidents de choc immédiat; quelques malades (Observat. III-VI-XIX) ont accusé de la céphalée, un certain état d'asthénie après les injections. Dans un cas (Observ. VII) on nota un amaigrissement prononcé.

La plupart des complications du traitement qu'il nous fut donné de suivre furent des complications cutanées : quatre cas d'érythème biotrope du neuvième jour (Observ. VIII-XII-XVI et XVII), un cas d'herpès vraisemblable (III) et un cas de lichen plan d'abord atypique puis typique (XV *bis*) que nous pouvons rattacher au biotropisme.

Enfin de nombreux malades nous firent des accidents cutanés toxiques ou anaphylactiques ainsi que le prouvent les examens pratiqués. C'est ainsi que nous avons signalé trois éruptions légères (Cas I-XIV et XX), 7 cas d'érythrodermie, dont deux localisées

(Cas I et III), et cinq généralisées (Cas II-IV-V-VI et VII).

Parmi les autres accidents quatre stomatites (Cas V-V *bis*-XV *bis* et XXI), deux réactions lymphatiques (Cas V et XI), et deux accidents hémorragipares très graves terminés par la mort (Cas IX et IX *bis*), à côté de quelques petits incidents témoignant d'une fragilité vasculaire (V-XIV et XVIII). Chez deux de nos malades enfin l'examen des urines révéla une albuminurie légère (Cas I et II).

On peut être frappé de la fréquence des accidents que nous avons signalés puisque sur 37 observations retrouvées nous notons 23 cas d'accident. Nous pensons qu'il y a lieu avant tout d'incriminer les dosages exagérés utilisés, au moins au début de l'expérimentation.

Enfin, en terminant, signalons que nous avons été surpris de constater combien l'apparition d'un de ces accidents avait un retentissement heureux sur la lésion locale traitée; ainsi dans notre première et notre deuxième observation.

MODE D'ACTION DES SELS D'OR

Après avoir exposé l'aspect clinique des divers accidents de l'aurothérapie, il nous reste à essayer de préciser leur mécanisme pathogénique, dont nous rechercherons les conclusions thérapeutiques.

Auparavant nous voulons rappeler le mode d'action des sels d'or et les différentes théories qui ont été émises pour l'expliquer.

Pour MOLLGAARD et les auteurs danois, la Sanocrysine avait une action directement spécifique sur le bacille de Koch. En solution au millionième, Mollgaard arrivait à modérer le développement du bacille, qu'il arrêta complètement en solution à 1 pour cent mille.

Répétant les mêmes expériences, de nombreux auteurs ne sont pas parvenus aux mêmes conclusions, et parmi les premiers, Calmette, Boquet et Nègre, Rist, Opitz et Kotzalla démontrèrent que la Sanocrysine n'avait aucune action destructive sur le bacille de Koch *in vivo* et qu'elle n'était que très peu toxique *in vitro*.

Du reste, la clinique rapportant des cas de poussées évolutives déclanchées par la Sanocrysine, venait, elle aussi, jeter le doute sur la spécificité de la médication.

HUEBNER, présentait ensuite sa théorie dite « des capillaires sanguins ». Il voudrait rapporter l'action du médicament à un phénomène toxique capillaire aboutissant à la destruction des vaisseaux et ainsi à la mort du foyer bacillaire.

S'il est possible de retenir de cette idée des notions intéressantes quant aux accidents hémorragiques, la théorie de Huebner, trop simple, ne tient pas compte de nombreuses données expérimentales et cliniques.

FELDT est venu défendre une autre conception. L'or agirait, pour lui, ainsi que tous les métaux lourds, comme un catalyseur, accélérant par sa présence les processus autolytiques locaux. Il favoriserait la destruction des tissus malades, la désintégration des albumines pathologiques.

On trouvera dans les réactions locales, déjà signalées, et cliniquement contrôlables, ainsi que dans la présence de l'or au niveau des tissus infectés (Ciconardi, Recélé, etc.) des arguments en faveur de la théorie de Feldt, théorie « catalytique ».

Enfin l'or exercerait, en plus de cette action locale, une stimulation du processus de défense générale, se manifestant par l'amélioration des échanges, de l'hématopoèse et de l'équilibre protéique du sérum.

Ainsi Della Favera a observé, trois heures après l'injection, d'une dose de cyanure d'or et de potas-

sium, une notable leucocytose portant surtout sur les polynucléaires neutrophiles.

Weig a remarqué chez tous ses malades traités au Krysolgan une augmentation légère de la fréquence du pouls immédiatement après chaque injection.

Schröder a observé avec le Krysolgan une diminution de rapidité de sédimentation des globules rouges, une amélioration de la formule sanguine avec leucocytose éosinophile, déviation à droite de la formule neutrophile d'Arneth.

Galatzer et Sachs, avec le Triphal, observent une augmentation de rapidité de sédimentation dans les cas à allure défavorable, et diminution dans les cas favorables, avec déviation à droite de la formule d'Arneth.

Sayé, avec la Sanocrysine, signale dans les cas favorablement influencés, augmentation de l'hémoglobine de 10 à 20 %, augmentation du nombre des globules rouges jusqu'à remarquer de l'hyperglobulie, et déviation à droite de la forme d'Arneth.

Léon Bernard a observé, avec la Sanocrysine également, la diminution de rapidité de sédimentation des globules rouges.

Mattei, avec le Néocrisol, a obtenu l'augmentation de la teneur en hémoglobine, avec hyperglobulie. Dans les premières heures après l'injection, légère leucpémie, bientôt suivie du retour des globules blancs à leur chiffre normal et même augmentation du nombre des lymphocytes.

Flarer et Perruchia, qui ont fait une étude appro-

fondie des modifications sanguines après injection de sels d'or, ont divisé leurs résultats en deux parties :

Résultats immédiats : diminution de fréquence du pouls pendant une heure. La pression artérielle est, la plupart du temps, restée inchangée ; cependant, dans quelques cas, il y eut un léger abaissement de la maxima, immédiatement après l'injection, suivi de retour rapide à la normale. Diminution, pendant une heure environ, du chiffre des globules blancs (pouvant atteindre de 1.000 à 1.500) avec retour au chiffre précédent au bout de deux heures.

Dans l'examen détaillé de la formule on constate une réduction du nombre des lymphocytes avec augmentation des polynucléaires neutrophiles. Aucune variation des éosinophiles.

Résultats éloignés : Réexaminant les mêmes malades en fin de cure, les auteurs ne trouvaient aucune modification du pouls ni de la pression artérielle.

Par contre, augmentation constante du taux hémoglobinhémique et augmentation du nombre des globules rouges.

Peu de variation dans le nombre des globules blancs, sinon une légère augmentation dans quelques cas. Mais la formule leucocytaire était modifiée : diminution des polynucléaires, légère éosinophilie, et augmentation des lymphocytes.

Dans tous les cas favorables forte déviation à droite de la formule d'Arneth.

En outre, les auteurs observaient l'élévation de l'indice réfractométrique du sérum, de bon pronostic.

Lorsqu'on voit de telles modifications sanguines, constantes, un problème se pose : s'agit-il d'une conséquence de l'amélioration locale des foyers infectés ayant secondairement une répercussion générale, ou au contraire ces modifications traduisent-elles une action générale exercée par le médicament indépendamment de l'action exercée sur le foyer infecté.

Bien entendu, la réponse est difficile; cependant quelques faits plaident en faveur d'une action générale sur l'organisme :

Chez des malades présentant des affections cutanées tuberculeuses, on observe les mêmes modifications sanguines sans qu'il y ait guérison locale.

On a pu observer également une répercussion aussi bienfaisante chez des sujets présentant des affections cutanées non tuberculeuses (psoriasis, sycosis) traitées par l'or, et non modifiées par lui.

Ainsi il semble bien que l'on exerce son action non seulement sur les foyers infectés, mais sur l'organisme en général; et notamment agisse en augmentant les échanges, et en améliorant la formule sanguine.

Ainsi que nous l'avons dit l'or est introduit dans l'économie, soit par injection intramusculaire, soit par injection intraveineuse. Le sel diffuse ensuite rapidement; il reste dans le corps de quatre à six jours, se décompose partiellement en abandonnant l'or métallique, et il est excrété par les reins pour la

plus grande part, par les glandes salivaires pour une part très minime.

Chez l'animal, la méthode de Keiding, qui permet de mesurer des quantités infimes d'or, a montré que l'élimination par le rein commence dès les premiers jours qui suivent la piqûre et cesse très rapidement.

Chez l'homme, d'après Lomho, Hansborg et Frandsen, l'élimination serait beaucoup plus lente et pourrait durer des mois: il semble même qu'il y ait une certaine rétention.

On a cherché ce que devenait l'or métallique abandonné dans l'économie.

Gallinal José a décrit une méthode biochimique, mise au point par Christaller et Kurosa, qui permet de déceler dans les tissus, même des traces d'or. (Par adjonction de $Zu Cl^2$ on forme un chlorure d'or donnant une coloration variant du brun foncé au jaune blanchâtre, suivant la concentration.)

L'auteur a ainsi examiné tous les organes de six tuberculeux morts après traitement par la Sanocrysine.

Dans tous les cas, la présence de l'or a été décelée; sa répartition s'est montrée différente de ce qu'elle est chez l'animal sain ou chez l'animal tuberculisé expérimentalement: les organes qui en contenaient le plus étaient le rein et surtout le foie. La présence de l'or dans le poumon était probable, mais l'histo-chimie ne peut encore fournir de certitude à ce sujet.

Tels sont les points essentiels que nous voulions rappeler avant d'entreprendre l'étude de la pathogénie des accidents: ils nous aideront à la comprendre.

MÉCANISME PATHOGÉNIQUE

Les notions précédemment acquises nous ont déjà permis de nous faire une idée de la complexité des caractères pathogéniques des accidents de la chrysothérapie.

Mais notons d'abord que les accidents furent observés avec tous les médicaments préconisés; par conséquent, il n'y a pas lieu d'incriminer le produit sous lequel l'or est injecté, mais bien le métal lui-même.

Les auteurs danois, se basant sur la théorie de Mollgaard, n'avaient pas hésité à mettre les accidents observés sur le compte d'un choc tuberculinique, d'autant plus que les premiers bénéficiaires des sels d'or furent des tuberculeux pulmonaires. Ils pensaient que les accidents étaient provoqués par une brusque libération de toxines bacillaires à l'intérieur de l'organisme, du fait de la destruction des corps microbiens par le composé aurique.

Pour eux, il s'agissait de faits comparables à la fièvre dite de « résorption », que certains auteurs ont

signalé au début du traitement de la syphilis par les arsenicaux trivalents.

Comme nous l'avons vu, nous n'admettons plus la conception primitive de Mollgaard.

Y a-t-il lieu d'incriminer un terrain individuel jouant un rôle plus ou moins considérable dans l'écllosion de ces accidents ? Les premiers accidents furent observés chez des tuberculeux pulmonaires. Socher remarquait déjà que les incidents étaient plus fréquents chez les bacillaires torpides que chez les sujets atteints d'un processus nettement caséeux. Il les nota, par exemple, chez 2 ganglionnaires sur 5, chez 11 pleurétiques sur 13, alors que sur 30 formes exsudatives, il ne les constata que 12 fois.

Cependant, chez des sujets exempts de tuberculose, les sels d'or ont provoqué des accidents absolument symétriques : On les a constatés chez des septicémiques (Landé), chez des malades atteints de polyarthrites chroniques non bacillaires (Forestier), chez des psoriasiques, etc...

Les antécédents viscéraux, dénotant la fragilité de tel ou tel organe, ne jouent-ils pas leur rôle ? Dans une observation rapportée par Bonafé et Mollard, un syndrome purpurique s'est déclanché chez une malade qui avait eu autrefois une bilieuse hématurique.

De même, on observe parfois les aurides cutanées chez des sujets présentant avant tout traitement une grande fragilité cutanée.

Il y aurait également une question de constitution humorale, chimique, si l'on en croit Cordier et Gail-

lard qui signalent que les accidents cutanés semblent se produire avec une plus grande fréquence, chez des malades qui ont un coefficient de Maillard élevé.

Certains auteurs ont prétendu que les accidents survenaient plus fréquemment lorsque le médicament n'était pas suffisamment dilué.

D'autres pensent qu'il s'agit parfois d'une altération du produit. Ainsi M. Bonnamour s'est demandé s'il ne serait pas possible que les accidents soient dus à des détails de fabrication et notamment à la présence de sulfure d'or, sel particulièrement toxique.

M. Philip a eu l'occasion d'observer quatre ampoules de Sanocrysine complètement altérées.

Quoi qu'il en soit, aucune de ces observations, valable pour des cas particuliers, ne saurait prétendre expliquer tous les accidents de la chrysothérapie. De même que les symptômes en sont extrêmement polymorphes, de même le mécanisme pathogénique ne semble pas unique; il n'y a pas une pathogénie, mais des pathogénies.

Nous nous proposons de diviser leur étude en trois grands groupes : accidents de biotropisme, direct ou indirect, accidents d'intoxication, accidents de choc anaphylactique.

ACCIDENTS DE BIOTROPISME. — a) *direct*. — Sous le nom de biotropisme, Milian a décrit : « Le réveil d'infections antérieures sous l'influence des sels d'or. » Nous avons déjà vu de nombreux exemples de ce biotropisme direct, et nous rappellerons l'exemple du

malade atteint de lichen plan et de stomatite dont nous avons signalé l'observation : lichen plan d'abord atypique, puis typique déclanché par biotropisme, soit que le trouble de l'organisme provoqué par l'intoxication aurique diminuant la défense permette la pullulation du virus du lichen, soit que l'intoxication médicamenteuse exalte la virulence du virus, jusqu'à latent, du lichen plan.

Milian, dans des cas analogues déclanchés par les arsénobenzènes, croit à l'exaltation de virulence et non pas à l'altération de l'organisme ou à la destruction de l'immunité, car les accidents infectieux se déclarent avec une dose minime de médicament et disparaissent en continuant et surtout en augmentant les doses.

Nous classons sous le même chapitre de « biotropisme direct » les « réactions de foyer », où le médicament d'après les théories de Feldt, paraît exercer une action de stimulation sur les lésions bacillaires.

De même l'apparition des tuberculides nous paraît reconnaître une étiologie comparable; et dans ce cas il faut invoquer en plus une modification de terrain, car les phtisiques pulmonaires ne font presque jamais de tuberculides cutanés; c'est, semble-t-il, d'après le professeur Gougerot, lorsque la chrysothérapie a modifié l'organisme dans un sens favorable, que ces malades deviennent aptes à faire des tuberculoses cutanées allergiques.

b) *indirect*. — Nous classons sous ce titre ces éruptions du neuvième jour dont nous avons déjà signalé

quelques cas. Ainsi, dans notre observation XVII : il s'agissait bien d'un érythème biotrope du neuvième jour puisqu'il y avait identité de date et d'évolution avec les accidents similaires arsenicaux et bismuthiques; que la recherche du choc aurique est demeurée négative; que l'on n'a relevé aucun autre phénomène toxique, et surtout parce que les injections suivantes ne provoquèrent aucune reprise des accidents.

Il y a lieu de bien connaître ces accidents du neuvième jour qui n'ont pas la signification dangereuse des autres accidents cutanés et qui ne doivent pas faire suspendre le traitement, bien au contraire.

ACCIDENTS D'INTOLÉRANCE OU D'INTOXICATION. — Nous avons vu que les sels d'or s'éliminaient par le rein et la salive; que, d'autre part, l'or métallique se fixait avec prédilection dans certains organes.

Ces notions nous aident à comprendre que sous une influence quelconque, par une prédisposition du sujet, par une altération antérieure d'un organe particulier on puisse remarquer des accidents très variables.

Les plus fréquents seront les accidents rénaux, car le rein est constamment en contact avec le produit toxique.

L'autre voie d'élimination, bien que beaucoup moins active, va amener l'or au contact de la muqueuse buccale; déjà les malades perçoivent un goût métallique lors d'une injection intraveineuse. Que

cette élimination soit plus rapide ou que la muqueuse buccale soit plus fragile, les accidents éclateront aussitôt; la stomatite sera constituée.

On s'explique également les accidents hépatiques, puisqu'on sait combien le foie fixe facilement l'or.

Faut-il voir, dans une altération grave de la fonction hépatique, la cause de certains accidents hémorragipares tels ce purpura décrit par Bonafé et Mollard, où la malade présentait déjà un foie lésé. Ou bien faut-il la chercher dans une action toxique directe sur les vaisseaux sanguins, comme le prétendait Huebner. Il est bien certain qu'on retrouve dans la littérature des accidents hémorragiques sans qu'il soit signalé d'insuffisance hépatique, peut-être les deux pathogénies doivent-elles être invoquées ? Les accidents observés dans le système hémolympatique s'expliqueraient par la toxicité des sels d'or pour les éléments circulants (Shehl).

Enfin différents auteurs se sont demandés s'il n'y avait pas lieu d'expliquer les accidents nerveux de l'aurothérapie par une fixation et une accumulation du médicament au niveau des nerfs.

Si cette pathogénie est valable pour les symptômes de névrite ou de sciatique observés, on peut la discuter dans les cas de troubles cardiaques que nous avons rapportés. Là encore il s'agit peut-être d'une intoxication directe du cœur par accumulation du produit dans les cellules cardiaques.

Les accidents cutanés toxiques reconnaîtraient également une action nocive sur la peau, témoin du

reste ces altérations, ces pigmentations localisées que nous avons déjà signalées.

Accidents de choc anaphylactique. — La théorie catalytique, autolytique de Feldt nous explique leur pathogénie. Les substances libérées par la destruction des tissus malades se répandent dans l'organisme. Elles se comportent alors comme des albumines hétérogènes injectées chez un sujet préalablement sensibilisé par les mêmes substances, et provoquent un véritable choc anaphylactique dont nous retrouvons la traduction cutanée dans érythèmes, les prurits et surtout les érythrodermies.

Les doses de médicament les plus minimales suffisent à le provoquer; à chaque nouvelle injection il se reproduit. « Un an aussi bien que dix ans après, il est impossible de reprendre le traitement sans qu'immédiatement l'érythrodermie se reproduise avec même une plus grande intensité que la première fois. » (Milian.)

Le professeur Gougerot, qui avait déjà depuis longtemps parlé d'érythrodermies anaphylactiques arsénobenzoliques, a voulu vérifier que les érythrodermies auriques relevaient d'une même origine, et il a fait pratiquer la recherche du choc aurique chez plusieurs de ses malades. Nous en avons rapporté un cas dans notre observation XIII, où le choc s'est révélé positif.

Chez un autre malade présenté à la Société de

Dermatologie, le professeur Gougerot a observé un encore plus net.

Injection intramusculaire de 0,05 cgr. d'Allochrysine.

	Tension	Globules rouges	Globules blancs
Avant	13,5-7	4.200.000	8.000
20 minutes après.....	11,5-7	4.000.000	5.000
35 minutes après.....	13-7	4.000.000	7.000
50 minutes après.....	13-7	4.050.000	8.000
1 heure 5 après.....	13,5-7	4.000.000	7.000
1 heure et demie après.	13,5-7	4.200.000	8.000

Ainsi, à côté du terrain individuel et des raisons qui peuvent expliquer dans un cas particulier l'éclosion des accidents de l'aurothérapie, ceux-ci peuvent reconnaître trois grandes causes : biotropisme, anaphylaxie, intoxication.

Cette étude va nous conduire à des conclusions pratiques thérapeutiques que nous allons maintenant exposer.

THERAPEUTIQUE DES ACCIDENTS

Thérapeutique préventive. — Elle résulte des enseignements fournis par l'exposé clinique et pathogénique.

1° Ne pas instituer de traitement chez les malades dont un organe a été reconnu particulièrement déficient; foie, reins, etc...

2° Ne pas pratiquer de nouvelles injections avant la disparition complète des réactions provoquées par l'injection précédente et, au besoin, diminuer la dose.

3° Ne pas pratiquer de nouvelle injection chez un malade qui a fait un accident de choc anaphylactique.

4° Utiliser des doses faibles, qui souvent donneront d'aussi bons résultats que les fortes doses et, en tous cas, permettront à temps d'interrompre le traitement au moindre « signe d'alarme » (prurit, urticaire, albumine, etc.).

5° Ne jamais oublier la notion d'accumulation du médicament, et songer à la nécessité d'un repos suffisant entre deux séries d'injection.

Thérapeutique curative. — Mollgaard, se basant sur cette idée que le sang des malades qui évitaient le choc tuberculinique devait contenir des anticorps capable de le protéger, injectait, par voie intraveineuse, un sérum antituberculinique.

Ce sérum était obtenu par injections à des animaux sains de bacilles tuberculeux tués par le formol et dégraissés. Injecté à fortes doses tout à fait au début des incidents, il devait donner de bons résultats à son auteur. Mais ceux-ci ne furent pas durables; et surtout les expérimentateurs étrangers n'obtinrent pas les mêmes résultats favorables; bien au contraire, et la sérothérapie fut abandonnée.

Traitement des accidents de choc immédiat. — Il comporte les mêmes indications qu'en toute autre circonstance. Injection d'huile étherée camphrée; ouabaïne intraveineuse au besoin et respiration d'oxygène.

Sayé, de Barcelone, conseille d'injecter un milligramme d'adrénaline aux premiers symptômes.

Traitement des accidents d'intoxication. — Essentiellement variable avec la nature de l'accident observé.

Cependant, Maurice Villaret, Justin Bezançon et Trubert, admettant le rôle prépondérant du foie dans leur détermination, associent l'opothérapie hépatique au traitement chrysothérapique. Grâce à cette association, ils n'auraient jamais eu à déplorer d'accidents graves.

Traitement des accidents cutanés d'anaphylaxie.

— Rudolphe Freund et d'autres auteurs ont pu faire disparaître une éruption due au solganal par une seconde injection de solganal à dose double ; une nouvelle administration d'or accélère la destruction des produits de désintégration toxique et aide à les transformer en produits terminaux nullement nocifs.

Remède théoriquement parfaits, mais qui, en pratique, se heurte à de grosses difficultés : s'il peut guérir les accidents, ne risque-t-il pas aussi de les aggraver ?

Il est certainement préférable de modifier l'état huméral du malade en le désensibilisant.

Il peut utiliser dans ce but *l'hyposulfite de soude intraveineux* à la dose de 1 à 6 grammes par jour ; Jersild en obtint de très bons résultats.

Auguste Lumière a récemment montré le pouvoir désensibilisateur de *l'hyposulfite de magnésium* employée en injections intraveineuses en mélangeant 1 gr. d'hyposulfite de magnésium et 10 cm. cubes d'eau distillée.

Enfin, Freund a préconisé « un remède qui fait avec certitude avorter les éruptions : c'est *l'asthmolysine* (extrait de glandes surrénales et extrait d'hypophyse). Aux premiers symptômes d'irritation cutanée, on administre 1 gr. d'asthmolysine par voie sous cutanée. L'effet se manifeste par une disparition très rapide des accidents ».

Le Professeur Gougerot traite, depuis plusieurs

années, les érythrodermies arsenicales, bismuthiques et mercurielles par l'autohémothérapie (méthode belge de Van Moelhe et Le Marc Hadour), et il considère cette médication comme la meilleure.

Il était donc logique de l'appliquer aux érythrodermies auriques cliniquement semblables.

De fait, ainsi que le démontrent trois malades présentés à la Société de dermatologie, l'autohémothérapie a arrêté et raccourci l'évolution des érythrodermies auriques et amené une guérison rapide. Nous rapportons ce fait dans nos observations XIII et XIV.

CONCLUSIONS

1) Les sels d'or utilisés en thérapeutique sont nombreux; mais tous se sont révélés susceptibles de déclencher des accidents, témoignant ainsi qu'il y avait lieu d'incriminer le métal lui-même et non le produit sous lequel l'or est injecté.

2) Depuis que l'or est employé en thérapeutique, de nombreux auteurs ont attiré l'attention sur les dangers de son utilisation. Une posologie plus prudente en a, certes, diminué la fréquence sans les faire disparaître, car ils peuvent survenir après des doses minimales de médicament.

3) Leur étude clinique peut être divisée en trois parties :

A) *Accidents de choc immédiats* ; survenant après la première injection de sel d'or, d'ordinaire uniques, ne se renouvelant jamais dans la suite, et de caractère habituellement bénin.

B) *Accidents d'intoxication* ; survenant à une

période plus ou moins tardive du traitement, traduisant l'action toxique du médicament sur les différents appareils.

Ils sont extrêmement variés, parfois bénins si l'on cesse les injections à temps, parfois plus graves, d'autrefois mortels, même lorsque la médication a été instituée prudemment, comme s'il y avait un degré de résistance particulière de chaque malade, empêchant de prévoir à l'avance la gravité de l'intoxication.

Comme nous l'avons vu, ces accidents peuvent s'observer au niveau de presque tous les organes, et la liste n'en est probablement pas close ; le médecin doit bien connaître les différents aspects sous lesquels ils se présentent, pour éviter à son malade les dangers de complications parfois très graves.

C) *Accidents de foyers.* — Bien différents des précédents par leur évolution et leur signification, ils se caractérisent par une aggravation des lésions traitées :

Accidents de foyers « externes » bénins ;

Accidents de foyers « internes », souvent graves, déterminant une poussée évolutive.

4) De même que l'aspect clinique est complexe, la pathogénie des accidents n'est pas uniforme.

Trois mécanismes peuvent être invoqués :

Biotropisme de Milian ;
Choc anaphylactique ;
Intolérance ou intoxication.

5) Des conclusions thérapeutiques importantes en découlent :

— Examiner soigneusement les malades avant de les soumettre au traitement et vérifier l'état de leurs émonctoires, et des principaux viscères.

— Ne jamais pratiquer d'injections de sels d'or chez des albuminuriques ou des hépatiques avérés.

— Cesser le traitement dès qu'un « signe d'alarme » apparaît.

— Ne le reprendre qu'après disparition complète des incidents.

— Ne pas priver le malade du bénéfice d'un traitement parfois efficace, lorsqu'il présente un érythème biotropique sans gravité.

— Employer toujours des doses faibles, souvent aussi actives que les fortes doses, et tout de même moins dangereuses.

6) Lorsque les accidents sont apparus, instituer une thérapeutique appropriée suivant les cas.

S'il s'agit d'un accident de choc anaphylactique, deux méthodes :

Désensibilisation par injection : d'asthmolysine ;

d'hyposulfite de manganèse; d'hyposulfite de soude ;

Désensibilisation par l'autohémothérapie.

En résumé, la médication aurique, même à doses faibles, peut déclencher l'apparition d'accidents très polymorphes, de gravité variable, dont la connaissance permet d'instituer des règles thérapeutiques préventives et curatives.

Vu :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu Bon à imprimer : Vu et PERMIS d'imprimer :

Le Président de Thèse, . . . Le Recteur de l'Académie de Paris,

GOUGEROT.

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- HORACIO ABSACAL. — Dermatitis Sanocrisinica. *Ecos Espanoles de Dermatologia y Sifilologica*, novembre 1928, page 83.
- ALDERSON and S. C. WAY. — Universal reaction from gold and sodium thiosulfate injection in treatment of lupus érythémateux. *California and West Medical*, juin 1928.
- ALEJANDRA A. RAIMONDI et Adolpho C. SANGIOVAN. — Purpura hemorragica de origen sanocrisinica. *Annales de Tisiologia de l'hôpital Tornu, Buenos-Aires*. Décembre 1926, n° 5, page 107.
- R. AMAT et GODARD. — Syndrome de purpura hémorragique mortel après crisalbine intrapleurale. *Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, janvier 1930.
- AMEUILLE et KLOTZ. — Aurothérapie de la tuberculose pulmonaire. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 novembre 1930.
- AUBERTIN, BLANESTEIN et R. LEHMANN. — Deux cas d'agranulocytose chez deux syphilitiques traités par l'acétylarsan et le bismuth. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 nov. 1930.
- LÉON BERNARD. — A propos de la Sanocrysine. *Académie de Médecine*, 16 juin 1925.
- Etude résumée d'une première série de cas de tuber-

- culose pulmonaire traités par le Thiosulfate doublé d'or et de sodium. *Presse Médicale*, 17 avril 1926, page 481.
- Diabète et tuberculose. *Presse Médicale*, 4 déc. 1929.
- LÉON BERNARD et MAYER. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le Thiosulfate double d'or et de sodium. *Académie de Médecine*, séance du 19 mars 1929.
- BERRI et GASTALDI. — Gold in pulmonary tuberculosis. *Clinica medica italiano*, novembre, décembre 1927.
- BEZANÇON. — *Journal des Praticiens*, 10 novembre 1928.
- BEZANÇON, BRAUN et AZOULAY. — Premiers résultats du traitement de la tuberculeuse pulmonaire par la Sanocrysine. *Société d'études de l'Œuvre de la Tuberculose*, 8 janvier 1926; — *Presse médicale*, n° 15, 20 février 1926.
- BEYERHOLM. — Néorite au cours du traitement par la Sanocrysine. *Hospitalstidende*, 8 septembre 1926, page 881.
- Valldemar BIE. — *Acta medica scandinav*, tome LXIII, fascicule 3.
- Behandlung af Tuberkulose med Sanocrysin. *Ugeskrift für Laeger*, n° 47. 1925.
- BONAFÉ et AZAM. — Un cas d'ictère toxique par aurothérapie. *Réunion trimestrielle des médecins d'Hauteville Lompnès*, 22 mars 1929.
- BONAFÉ et M^{lle} JADLOWKER. — Sensibilité du rein à la Sanocrysine. *Ibid.*, 28 juin 1929.
- BONAFÉ et MOLLARD. — Troubles oculaires au cours de la chrysothérapie. *Ibid.*, 28 juin 1929.
- Syndrome purpurique au cours de l'aurothérapie. *Ibid.*, 7 janvier 1930.
- BRETTE. — Ictère et aurothérapie. *Ibid.*, 22 mars 1929.
- BONORINO Udmondo C. et A. VADONE. — Exautemas sanocrisinicos. *Pressa medica argentina*, 1926, n° 1.

- BURNIER — Les sels d'or dans le traitement des tuberculoses cutanées. *Archives de Dermatologie et Syphiligraphie*, tome I, page 69.
- *Société de Dermatologie* du 14 février 1929.
- BUSCHKE. — Dermatitis aurique semblable au lichen ruber verruqueux. *Société de Dermatologie de Berlin*, 13 novembre 1928.
- BUANDIA. — Préparation du malade pour le traitement à la Sanocrysine. *Progrès médical de la Clinique*, août 1927, page 573.
- CASTELLAVI. — La posologie de la Sanocrysine et ses effets thérapeutiques immédiats. *Clinique et Laboratoire*, octobre 1926.
- CAUSSIMON. — La tuberculose pulmonaire (1925-1926). Sanocrysine. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 27 avril 1927, page 323.
- CALLEMBERG. — Le traitement du lupus par la Sanocrysine. *Deutsch Medical Wochenschrift*, n° 10, 4 mars 1927.
- CHARGRIN. — *Archives of Dermatology and Syph.*, octobre 1928, page 529.
- COLBERT et J. CHATARD. — La Sanocrysine de Mollgaard. Chimiothérapie de la tuberculose. *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales*, juin 1926, page 355.
- COLBERT et R. PIGEON. — La pratique de l'aurothérapie chez les tuberculeux. *Gazette des Sciences médicales de Bordeaux*, 21 décembre 1930.
- COQUOIN. — Recherche de l'or dans les milieux organiques. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, tome 93, page 583. 1925.
- Congrès (troisième) de Dermatologie et Syphiligraphie de langue française*, juillet 1926, page 292, 321.
- COURMONT. — *Ibid.*, 12 mars 1929.
- Ricardo DONOSA et Gonzalo CORBASAN. — Adquisiciones

- recientes et terapeutica anti-tuberculosis. *Revista medica latino americana*, septembre 1929.
- DUMAREST, BONAFÉ, BRETTE, MICHON et ROUGY. — Recherches sur la valeur de la Sanocry sine de Mollgaard. *Paris Médical*, 11 février 1927, page 549.
- DUMAREST et MEYER. — Sur un cas d'impétigo provoqué par les sels d'or. *Réunion trimestrielle des médecins d'Hauteville-Lompnès*, 7 janvier 1930.
- DUMAREST. — Troubles cardiaques imputables à la Sanocry sine. *Ibid.*, même date.
- FABER. — The dangers of Sanocrysin treatment. *British Medical Journal*, 1925, page 352.
- The Sanocrysin treatment. *Ibid.*, page 73.
- FELDT. — Chemotherapeutisch Versuche mit Gold. *Klini. Wochenschrift An.*, 19 février 1926, page 299.
- FLARER et PERRACHIA. — Observations et recherches sur la cure du lupus érythémateux et du lupus vulgaire avec les sels d'or. *Giornale italiano di Dermatologia e Sifilologia*, février 1929, page 11 et suivantes.
- G. FORESTIER. — Le traitement des polyarthrites chroniques par les sels d'or. Résultats cliniques et contrôles hématologiques. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, tome XLVI, 1930, page 273.
- GALLINAL José. — Recherches sur la réaction histochimique à l'or sur des organes de tuberculeux traités par la Sanocry sine. *Zeitschrift für tuberk.*, t. XLVIII, fascicule 6. 1927.
- GADINHO. — Exanthem from Sanocrysin therapy in lupus erythematus. *Schweiz. Medi. Wochenschrift.*, 8 janvier 1927, page 30.
- 1926, page 209.
- GATÉ. — Toxicodermie à forme d'hydroa buccal consécutive à l'aurothérapie. *Lyon Médical*, 12 septembre 1926, page 209.

- *Société médicale des Hôpitaux de Lyon*, 12 mars 1929.
- GOUGEROT, BURNIER et PHOTINOS. — Erythrodermie aurique. Hémothérapie. Eruption lichénoïde et stomatite leucokératosique auriques. *Société française de Dermatologie*, 14 mars 1929.
- GOUGEROT et BURNIER. — *Bulletin de la Société de Dermatologie*, 14 novembre 1929.
- Traitement de l'érythrodermie aurique par l'auto-hémothérapie. *Archives de Dermatologie et Syphiligraphie de la Clinique dermatologique de l'hôpital Saint-Louis*, tome I, fascicule III, page 575.
- Erythème biotrope du 9^e jour. *Ibid.*, page 578.
- GOUGEROT, COHEN et UHRY. — *Société française de Dermatologie*, 18 avril 1929, et *Archives...*, septembre 1929, n° 3.
- GOUGEROT et CARTEAUD. — Erythrodermie aurique précoce. *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 15 novembre 1930.
- GOUGEROT et IGLESIAS. — Erythrodermie au 8^e jour. *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 11 décembre 1930.
- GOUGEROT et PEYRE. — *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1927, n° 7, page 181.
- GOUGEROT et J. WEIL. — Les accidents cutanés de la médication par l'or. *Science médicale pratique*, 10 janvier 1931.
- HANSBORG. — Elimination de l'or au cours du traitement par la Sanocrysine. *Ugeskrift für Laeger*, 1925, tome LXXXVII, page 725.
- HUDELO et RABUT. — *Société française de Dermatologie et Syphiligraphie*, 14 février 1924.
- HUFFSCHMIDT. — L'or dans la thérapeutique des accidents cutanés. *Paris Médical*, 14 août 1926.
- ISEMEIN. — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Marseille Médical*, 15 avril 1928.

JACQUEROD. — A propos de la Sanocrysine. *Presse Médicale*, 27 juin 1927.

JACOB et DONADY. — Un cas d'agranulocytose chez une malade traitée par la crisalbine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1930, page 798.

JAGER, KALL et BRUNOTTE. — *Archiv. für Dermato. und Syphi.*, n° 76, 1928.

JANSELME et BURNIER. — Le traitement des tuberculoses cutanées par les sels d'or. *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, 10 février 1926.

JAUSION. — *Société de Dermatologie et Syphiligraphie*, 14 novembre 1928.

JERSILD. — Hyposulfite de soude administré intraveineusement en cas de dermatite sanocrysienne. *Acta tuberculosa scandinava*, 1927, volume II, pages 361-366.

JOERGEU, SCHAUMANN et KARL HEDEN. — Sur le traitement du lupus érythémateux par le Krysolgan. *Société de Dermatologie et de Syphiligraphie de Paris*, 10 décembre 1927.

KIESS. — *Dermatologica Wochenschrift*. N° 4. 1928.

KISTRUP et SECKER. — Questions concernant la Sanocrysine. *Acta tuberculosa scandinava*, 1927, tome III, page 41.

Knud SECKER. — Traitement de la tuberculose par la Sanocrysine. Dosage et résultats. *Presse médicale*, 27 décembre 1930.

Léon KINDBERG et Roger DE VÉRICOURT. — La Sanocrysine par injections intrapleurales. *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 février 1929.

R. LE BARON et HAMON. — A propos du traitement de la tuberculose pulmonaire par les sels d'or. *Gazette médicale de France*, 15 décembre 1930.

LEBEUF et MOLLARD. — Les aurides cutanées et muqueuses. *Presse médicale*, 13 septembre 1930.

- A propos du mécanisme pathogénique et du traitement des accidents cutanés et muqueux de la Chrysothérapie. *Paris Médical*, 6 décembre 1930.
- A. LEGRAND et REMBERT. — Pleurésie séro fibrineuse traitée par la Sanocrysine. *Réunion médico-chirurgicale des hôpitaux de Lille*, 28 janvier 1929.
- LEURET, CAUSSIMON et DAYDRIN. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Sanocrysine. *Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux*, 1^{er} février 1929.
- Pierre LOVYS. — Le praticien peut-il utiliser la Sanocrysine ? *Journal des Praticiens*, 24 juillet 1926.
- A. LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Action des principaux sels sur le développement du B. K. *Société de Thérapeutique*, 28 mars 1923, novembre 1925.
- LUNDING. — Recherches sur la fonction rénale chez les malades traités par la Sanocrysine. *Ugeskrift für Laeger*, 1926, pages 30, 38, tome LXXXVIII.
- MADSEN et MORCH. — Traitement de la tuberculose expérimentale par la Sanocrysine. *Acta tuberculosa scandinavica*, volume II, fascicule 2, 1926, page 99.
- MAC CLUSKEY. — The effect of injection of sanocrysin on normal and tuberculous dogs. *American Review of Tubercul.*, décembre 1925, volume 2, n° 4, page 329.
- MALLET. — La chimiothérapie aurique dans le traitement des tuberculoses oto-rhino-laryngo. *Thèse Paris* 1927.
- MAYER. — Thiosulfate double d'or et de sodium dans le traitement de la tuberculose. *Thèse Paris* 1927.
- MARCS. — Contribution à l'étude clinique et pathogénique des exanthèmes sanocrysiens. *Ars medica*, février 1926, n° 8.
- MILIAN. — *Société de Dermatologie et Syphiligraphie de Paris*, 18 avril 1929.
- Erythrodermie provoquée par la Crisalbine. *Revue française de Dermatologie*, janvier 1930.
- MOLLARD. — *Thèse Lyon* 1929.

MOLLGAARD. — *Traité sur la Chimiothérapie de la tuberculose*, 1925.

— Les bases du traitement par la Sanocrysine. *British Medical Journal*, avril 1925, page 643.

— De l'état actuel des recherches expérimentales sur la Sanocrysine. *Acta tuberculosa scandinavica*, volume II, fascicule 3, 1926, page 195.

MOUQUIN et FLEURY. — *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1929, page 693.

NAEGELI. — Zuge frage der Enstehu con Tuberkuliden bei sanocrysin behandlung. *Muncheuer Medi. Wochenschrift*, 29 octobre 1928, page 1929.

Giona NARDI. — L'oro nella cura della Erisipela. *Giornale Italiano di Dermatologia e Sifilologia*, t. II, 1929, p. 304.

PAUTRIER. — *Société de Dermatologie de Strasbourg*, 11 mars 1928.

PAUTRIER et G. LÉVY. — *Réunion dermatologique de Strasbourg*, 8 juillet 1928.

PEYRI. — Lupus et Sanocrysine. *Bruxelles Médical*, novembre 1928.

PINARD et VERDIER. — *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie de Paris*, 12 juillet 1928.

S. PASTIDES. — Traitement du lupus érythémateux par les sels d'or. *Thèse Paris* 1927.

SAINZ DE AYA. — *Munich Medical Wochenschrift*, n° 46, 1926.

— Erythrodermie consécutive à 5 injections de triphal. *Revista Medica Gallega*, juillet 1928.

SCHELLEMBERG. — *Deutsche medi. Wochenschrift*, 1925, n° 6, page 16.

SCHMIDT. — Ein neuer Gold präparat. *Deutsche medizi. Wochenschrift*, 19 octobre 1928.

SCHWAZ. — *Ibid.*, 1926, page 535.

SÉZARY, DAROT et GUÉDÉ. — *Socéité de Dermatologie et Syphiligraphie de Paris*, 14 novembre 1929.

Clément SIMON. — Essai de traitement du lupus érythémateux par les injections intra-musculaires d'or lipo soluble. *Bulletin de la Société de Dermatologie*, 14 novembre 1929.

STUHL. — Ist krysolgan ein kapillargift ? *Deutsche mediz. Wochenschrift*, 1924, n° 7, page 207.

W. STOBIE and SHEILER HUNTER. — The treatment of tuberculosis of the lungs by Sanocrysin. *British Medical Journal*, 2 février 1929.

TÉTAU. — *Thèse Paris* 1929.

Maurice VILLARET et Roger EVEN. — L'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire. *Société médicale pratique*, 1^{er} décembre 1928.

Maurice VILLARET, Justin BEZANÇON et René CACHERA. — Le sel d'or dans le traitement des tuberculeux diabétiques. *Presse médicale*, 12 février 1930, page 218.

Maurice VILLARET, Justin BEZANÇON et IMBERT. — Etude critique sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Sanocrysin. *Progrès médical*, n° 6, 5 février 1927.

WARLIMONT ERNA. — Erfach ungun mit Sanocrysin. *Zeitschrift für tuberkulose*, 1928, page 188.

WIRTZ. — Traitement du lupus érythémateux par le lopion. *Munchener medizinische Wochenschrift*, tome LXXVII, n° 1, 3 janvier 1930.

Zeitschrift für tuberkulose, 1921, n° 20. Accidents dus au Krysolgan
